IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA

SEZIONE MEDICA

Vol. XVI — Anno 1909

ROMA
N. 219 — Corso Umberto I — N. 219
1909

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume XVI.

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

Alessandri dott. Guelfo, Arcispedale di Sant'Anna in Ferrara. Pag. 328.

Alessandrini dott. Paolo, Policlinico Umberto I di Roma, IV Padiglione. Pag. 456.

Ascoli prof. Vittorio, incaricato dell'insegnamento di malattie della nutrizione nella R. Università di Roma. Pag. 77.

Baduel dott. Alfredo, aiuto nell' Istituto di clinica e patologia medica dell' Università di Perugia. Pag. 145.

Baecchi dott. Brunetto, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Siena. Pag. 24, 87, 122.

Benedetti dott. Carlo, Roma. Pag. 508.

Breccia dott. Gioacchino, assistente all' Istituto di patologia e clinica medica dell' Università di Perugia. Pag. 117.

Capezzuoli dott. Cesare, Clinica medica generale dell'Istituto di studi superiori di Firenze. Pag. 277.

Capogrossi dott. Achille, direttore dell' Ospedale di Fermo. Pag. 184, 212.

Cattarozzi dott. Azzo, medico assistente nell'Ospedale di S. Spirito in Sassia di Roma, Pag. 518.

Cepparello dott. Tommaso, Istituto di patologia speciale medica dimostrativa della R. Università di Pisa. Pag. 165.

Chiarini prof. Piero, libero docente, medico primario all'Ospedale di S. Spirito in Roma. Pag. 97.

Ciuffini dott. Publio, assistente nell' Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 289, 364, 525.

Copelli dott. Mario, assistente nel gabinetto di patologia medica della R. Università di Parma. Pag. 305.

Crispolti prof. Carlo Alberto, libero docente, aiuto onorario nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 248.

Deganello prof. Umberto, libero docente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 38.

Egidi dott. Guido, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 337, 387.

Feliziani dott. Francesco, Scuola di patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 315.

Fornaca dott. Giacinto, Ospedale di S. Spirito in Sassia a Roma. Pag. 222.

Frugoni dott. Cesare, aiuto nella Clinica medica generale del R. Istituto di studi superiori in Firenze. Pag. 49.

Gabbi prof. Umberto, direttore dell'Istituto di Clinica medica di Messina, comandato nella R. Università di Roma. Pag. 1, 241.

Gazzotti dott. Luigi assistente nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Modena. Pag. 381.

Leonardi dott. Evelino, assistente volontario nel R. Istituto di clinica medica di Roma. Pag. 354.

Mancini Stefano, libero docente, aiuto nella clinica medica generale della R. Università di Siena. Pag. 193.

Marchetti dott. Guido, aiuto nella clinica medica generale dell'Istituto di studi superiori in Firenze. Pag. 49.

Mendicini Bono dott. Antonio, Laboratorio della clinica di neuropatologia della Salpêtrière, Parigi. Pag. 465.

Nazari prof. Alessio, libero docente, aiuto nell' Istituto di anatomia patologica, primario all'Ospedale di San Spirito a Roma. Pag. 97.

Pende prof. Nicola, libero docente, prosettore negli Ospedali di Roma. Pag. 553.

Pennesi dott. Ettore, aiuto nell'Istituto di patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 263.

Petrarca dott. Francesco, aiuto nell' Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 416.

Piazza dott. Lorenzo. Lentini. Pag. 564.

Pini dott. Oliviero, Manicomio provinciale di Firenze. Pag. 208.

Preti dott. Luigi, assistente nell'Istituto di patologia speciale medica della R. Università di Pavia. Pag. 400.

Rubino dott. Cosimo, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 375.

Salaghi prof. Samuele, Laboratorio di terapia fisica della R. Università di Bologna. Pag. 138.

Serra dott. Alberto, libero docente, aiuto nella clinica dermosifilopatica della R. Università di Cagliari. Pag. 545.

Sforza dott. Nicola, aiuto alla Cattedra di semeiotica nel R. Istituto di clinica medica della R. Università di Roma, aiuto medico negli Ospedali di Roma. Pagine 429, 477.

Tomasselli dott. Andrea, assistente nell' Istituto di clinica medica generale della R. Università di Catania. Pag. 413.

Trerotoli dott. Antonio. assistente nell'Istituto di patologia medica dell' Università di Perugia. Pag. 493.

Veniteo dott. Socrate, assistente all'Ospedale civile di Ancona. Pag. 107.

Zancan dott. Adelchi, assistente onorario nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Padova. Pag. 5.

SEZIONE MEDICA

Volume XVI.

Anno XVI. Roma, gennaio 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA

Focolai endemici della varietà febbrile dell'anemia splenica infettiva dei bambini

Prima comunicazione del prof. UMBERTO GABBI.

La storia dell'anemia splenica infantile pseudoleucemica è di data recente. Accennata prima da Henoch venne meglio illustrata e descritta fra noi dal Cardarelli, da Fede e da Somma. Un importante contributo si ebbe in seguito dal v. Jacksch dal quale ebbe la denominazione di uso corrente nei trattati scientifici.

A Napoli si è chiamata e si chiama col nome di anemia splenica infantile infettiva, come venne proposto dal Fede e di essa se ne distinguono due varietà: afebbrile l'una e febbrile l'altra. Essa si osserva, di solito, in bambini di sesso prevalentemente maschile, dai 10 mesi ai 4 anni, e presenta in entrambe le varietà: anemia profonda con edemi più o meno rilevanti, splenomegalia considerevole e disturbi gastro-intestinali. Non si riscontrano lesioni glandulari od ossee concomitanti, nè stigmate di eredosifilide, sebbene questa malattia rappresenti un fatto abbastanza frequente nel gentilizio dei genitori. Così dicasi del rachitismo.

L'idea della sifilide dei genitori è stata, prima di ogni altro, messa avanti dal Cardarelli e confermata da tutti gli studiosi che vennero dopo di lui: Fede, Ehrlich, Marfan, Labbé, Fisch, Ebstein, ecc., ed è opinione pressochè generale che essa realmente costituisca un elemento etiologico di non lieve importanza.

In questa mia prima comunicazione non intendo di occuparmi nemmeno di sfuggita della sindrome, nè di sostare sui dati ematologici a tutti noti, ma su quelli etiologici sui quali regna ancora la oscurità più densa.

Se l'affezione sia realmente di natura infettiva; se essa sia contagiosa; se uno stesso agente infettivo sia provocatore tanto della sindrome con movimento febbrile, quanto di quella a temperatura immobile non intendo discutere in questo primo contributo, sebbene abbia già elementi clinici per ritenere che le due varietà non abbiano un identico elemento patogeno. Invece è su di alcune particolarità della così detta « varietà febbrile » che intendo richiamare l'attenzione dei lettori. Da qualche anno a questa parte io venivo osservando che questa malattia:

I. Colpisce più bambini di una stessa famiglia come già aveva riconosciuto Cardarelli e dopo di lui altri osservatori;

II. Che il limite massimo di età nei soggetti nei quali furono constatati casi della varietà febbrile da me è di quattro anni;

III. Che dessa colpisce prevalentemente i maschi;

IV. Che nella sindrome accanto alla profonda anemia campeggiano, con la tumefazione splenica, i disturbi gastro-intestinali, i quali non presentano sempre la stessa intensità nel decorso dell'affezione;

V. Che in nessuno dei casi caduti sotto la mia osservazione si osservarono adenopatie, lesioni ossee, affezioni delle vie del respiro e del circolo;

VI. Che non sono i bambini più deboli in una famiglia quelli prevalentemente colpiti;

VII. Che i genitori, veduti da me o da colleghi ai quali debbo qualcuna delle osservazioni che addurrò, non presentavano affatto segni di sifilide o di rachitismo e che la prima venne costantemente negata, e per nessun segno riconosciuta;

VIII. Che i genitori sono per lo più appartenenti alla classe dei marinai o dei pescatori, o dei braccianti.

Nelle domande ai genitori io ho voluto insistere principalmente sull'argomento sifilide perchè, ripeto, si riscontra con molta frequenza nella « varietà afebbrile » sopratutto secondo le affermazioni di Cardarelli e di Fede. Ho insistito, ripeto, su questa domanda perchè la costante mancanza della sifilide nei genitori, la mancanza del rachitismo — insieme ad altre differenze che esporrò in altro lavoro — impongono il problema: se la varietà febbrile sia veramente un tutt'uno con la varietà afebbrile anche dal punto di vista patogenetico, o non si tratti invece di sindrome affine, ma non identica per non identica causa generatrice.

Io non intendo ora fermarmi più oltre su questo punto — sul quale del resto è già recisa la mia convinzione — ma esporre alcune idee intorno alla etiologia sorta dall'esame dei seguenti casi (1):

---

(1) Dò di essi un breve riassunto, riserbandomi di trattarne ampiamente in una seconda pubblicazione.

A *Stromboli* (Isole Eolie). I casi osservati prima dal collega dott. Fenech e quindi a me inviati sono i seguenti:

Caso I. — B... G... di S..., di un anno morto per bronchite intercorrente, quando la milza aveva già aumentato bene il suo volume. Eravi profonda anemia e febbre. Non fu fatto l'esame del sangue che in compendio: non leucemia.

Caso II. — P... B... di G..., di anni tre. Dopo un lungo periodo di malattia caratterizzata da splenomegalia enorme, profonda anemia, disturbi gastro-intestinali e febbre elevata, morì in uno stato di profonda cachessia. Lo visitai più volte nel mio ambulatorio privato. In Clinica l'esame del sangue dimostrò non trattarsi nè di malaria, nè di leucemia. Riporto da appunti quanto segue: Gl. R. 1,278,000. Gl. B. 4792. Emog. 28 %, (v. Fleisch).

Caso III. — T... V... di anni tre. Questo bambino ebbe un lungo periodo di malattia. Fu veduto da Clinici a Napoli, lo vidi diverse volte io a Messina. Aveva profonda anemia, splenomegalia enorme, disturbi intestinali e febbre alta a tipo irregolarmente intermittente. L'esame del sangue fatto due volte rivelò oligocitemia, oligocromemia e leucopenia. Morì a Stromboli.

In questi tre casi nessuna traccia di sifilide o di rachitismo nei genitori. Non altri figli colpiti. La madre dell'ultimo era dedita all'alcoolismo!

La popolazione di Stromboli è di circa 3000 abitanti in gran parte dediti alla pesca od all'agricoltura.

A *Gallico* (vicino a Reggio Calabria) comune di 6-7000 abitanti furono osservati dal mio allievo dott. Romeo e da me i seguenti casi.

Caso I. — A... C... di anni due. Milza sporgente più di otto cm., dall'arco costale, profonda anemia: febbre continua da parecchi mesi. Lentamente, lentamente si ebbe la guarigione. Un fratellino dell'infermo era morto con febbre continua, ventre tumido e milza ipertrofica.

Tre altri fratelli sani. Padre e madre sani. Nessuna traccia di sifilide o rachitismo.

Caso II. — F... M... di P..., di Villa San Giuseppe, d'anni 4. Profonda anemia, milza arrivante fino alla fossa iliaca sinistra e pube. Febbre continua, ad andamento irregolare. Oligocitemia ed oligoemia notevoli. Leucopenia. Non parassiti malarici. Morì dopo un anno di malattia, in uno stato profondo di cachessia. I genitori erano immuni da sifilide e rachitismo.

Caso III. — B... C... di D..., da Dimminiti (sopra Gallico). Presentò al 2° anno di età milza enorme e febbre: morì in istato cachettico con anemia profonda. I genitori immuni da lue celtica e rachitismo.

Caso IV. — L... F... M... da Sambatello. Vivente di anni tre. Milza enorme. Febbre ostinata. Disturbi intestinali con frequente diarrea. All'esame del sangue non traccia di parassiti malarici. Nel succo splenico cavato con puntura col liquido di Savaran si misero in evidenza i corpi di Leishman-Donovau. Glob. R. 1,245,000, G. B. 5787, Em. 2.7 % (v. Fl.-Miescher).

È attualmente in esame.

A *Mili* (villaggio del Comune di Messina).

Ecco alcuni casi che ho veduti assieme al collega dott. Staglianò.

Caso I. — M... di B..., del vivente G..., di anni due. Malata da circa otto mesi con profonda anemia, nutrizione deficentissima con milza arrivante

col suo estremo inferiore sopra al pube e verso destra; dura, indolente, mobile agli impulsi della mano e con evidenti incisure. Fegato un po' ingrandito. Non poliadenite. Disturbi intestinali ad intervalli. Una sorellina morì della stessa malattia: due altri sono viventi e sani. I genitori sono immuni da sifilide e da rachitismo.

CASO II. — B... G..., di mesi 25, malato da 16 mesi. Stato atrepsico, anemia profonda. Tumore di milza enorme: il polo anteriore del viscere giunge al pube. Fegato leggermente aumentato. Febbre continua ad andamento irregolare con brividi e sudori. Diarrea frequente. Io lo vidi quasi in periodo preagonico. Altri 5 fratelli viventi: il malato era il più robusto di tutti. Genitori immuni da rachitismo e sifilide.

CASO III. — P. D. S., del vivente E..., di anni due e mezzo. Malato da circa otto mesi con febbre continua ed esacerbazioni vespertine, con disturbi gastro-intestinali. Alla febbre si associò profonda anemia e splenomegalia imponente: il margine ant. scendeva fin presso il pube. Comparvero edemi alla faccia ed agli arti ed in questi ultimi tempi macchie di porpora. All'esame del sangue: emoglobina 2.3 % (v. Fl.-Mies.) globuli rossi 1,050,000; leucociti 6560. Non parassiti malarici.

Alla puntura della milza si osservarono nel sangue forme mobili e con preparati *ad hoc* forme sulle quali riferirò in altro lavoro.

Genitori sani ed immuni da sifilide e rachitismo (1).

Dalla esposizione succinta dei casi che io ho osservato insieme ai colleghi o nel mio ambulatorio clinico e privato, risultano alcune particolarità che prese isolatamente non hanno gran peso, ma insieme considerate ne hanno invece uno veramente importante.

Io faccio intanto constatare che quasi tutti i casi si sono verificati in paesi non dichiarati malarici ufficialmente, nè dalla tradizione tali ritenuti, e che nel sangue dei bambini esaminati non si sono trovati i parassiti della malaria. I paesi nei quali i casi si osservarono sono tutti sulla riva del mare. Avendo avuto più volte occasione di entrare nell'interno della provincia di Messina e di altre vicine, ho rivolto domande ai colleghi liberi esercenti o condotti intorno alla presenza dei casi in discorso, ma ho avuto quasi da tutti risposta negativa, specie in merito alla varietà febbrile della malattia in esame. Essa ha nella profonda anemia e nel tumore di milza due segni così manifesti che io non dubito che vi sia medico, che, in zone non malariche, stenti anche per poco a fare la diagnosi. Ond'è che il numero veramente notevole di casi in piccolo numero di paesi situati sulla riva del mare; il loro manifestarsi in periodo breve di tempo; il trovarsi più di un caso fra i membri di una stessa famiglia: sembrano additare la esistenza di veri e proprii focolai endemici della malattia in esame.

Ho compulsato la letteratura su questo tema, mi sono rivolto a Clinici pediatrici, ma non ho trovato alcun accenno della esistenza fra noi di piccoli focolai come quelli che si osservano nei paesi descritti. Epperciò mi è parso

(1) A Bordonaro osservammo, in quattro anni, cinque esempi: due bambini colpiti sono ora in osservazione. A S. Filippo del Mela ne morirono due nel 1907 osservati dal mio allievo dott. Cardile. A Capo d'Orlando havvene un altro caso che è attualmente in osservazione.

giusto un tale rilievo non solo, ma pur necessario mi è sembrato di segnalarne la esistenza la quale rende più legittima e più evidente la ipotesi della infettività della malattia.

Già il Pianese da noi nel 1906, abbandonata l'ipotesi della origine batterica della malattia, si rivolse alla ricerca dei protozoi riscontrando in 4 su 11 esempi i corpi di Leishman-Donovan; osservazione che riceve conferma dagli studi interessantissimi di Nicolle a Tunisi e dalle mie indagini a Messina in due casi. Sulla sindrome e sui reperti miei dirò più ampiamente in altra comunicazione, ma io ritengo che la sindrome delle due varietà piretica ed apiretica, affine ma non identica in tutto e per tutto, abbia diversa causa generatrice. Invero dal punto di vista etiologico non sifilide, nè rachitismo e focolai endemici di essa precisamente al contrario di quel che si osserva nella varietà afebbrile. Dal punto di vista clinico poi linea netta tra le due varietà data dalla febbre, l'esponente più culminante delle forme infettive, la quale è un episodio transitorio od espressione di complicanze nella varietà apiretica. Inoltre mai in nessuno dei miei esempi salvo qualche rarissima eccezione vi fu alterna vicenda di periodi apiretici e febbrili; mai passaggio dalla forma apiretica alla forma febbrile e viceversa; anzi quest'ultima iniziò sempre in quasi tutti i casi miei con tale decorso della temperatura da far pensare all'infezione malarica o melitense; mai passaggio alla forma a lentissimo andamento di anni ed anni osservata da Cardarelli, come nella varietà afebbrile. Ed esprimo perciò fin d'ora il dubbio che in realtà la varietà febbrile non sia in combinazione od uguaglianza patogenetica colla afebbrile, ma rappresenti una malattia febbrile a sè e determinata da speciali microrganismi, dai corpi di Leishman-Donovan. Sarebbe una nuova malattia tropicale che espande le sue ramificazioni dal Nord-africano alla punta meridionale d'Italia ed alla sua isola maggiore, e sarà necessario di isolarla, identificarla per assegnarle il suo giusto posto fra le malattie infettive.

Messina, ottobre 1908.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
diretto dal prof. A. BONOME

Un caso di morbo di Banti. Splenectomia e guarigione

per il dott. ADELCHI ZANCAN, assistente onorario.

Dacchè nel 1894 il Banti per primo descrisse una nuova forma nosologica anatomo-patologicamente e clinicamente, cui impose il nome di splenomegalia con cirrosi epatica, che appunto dall'illustre patologo prese poi il nome di morbo di Banti, ad essa l'attenzione degli studiosi fu rivolta dapprima in Italia, quindi in Francia, in America, in Inghilterra ed in Germania;

all'estero pure si ebbero anzi numerose osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche di tale forma morbosa per cui venne a mancare di fondamento l'obbiezione lanciata dallo Chauffard ancora nel 1900 che diceva la constatazione di tale malattia assai rara fuori d'Italia.

L'aggiungersi poi di sempre nuove osservazioni alle numerose già esistenti, dimostra quanto sia vivo l'interesse degli studiosi circa tale entità morbosa sia in linea anatomo-patologica che di ricerche sperimentali. Onde non mi parve opera oziosa il portare all'argomento il contributo di un caso che mi occorse di osservare nella Div. Med. femm. dell'Ospedale Civile di Padova diretta dal chiarissimo primario dott. Giuseppe Zancan. A lui ed al chiarissimo prof. Bonome, direttore dell'Istituto anatomo-patologico della R. Università di Padova, mi è grato esprimere i più vivi sensi di grazie per gli illuminati consigli e per avermi messo a disposizione i mezzi onde poter seguire il caso clinicamente ed anatomo-sperimentalmente.

Storia clinica. — C... A..., di anni 27, da Mira (Prov. di Venezia), contadina maritata.

Ereditarietà della paziente negativa. Infanzia e giovinezza normali. Le funzioni mestruali iniziate regolarmente, nulla presentarono mai d'anormale. Andata a marito non ebbe aborti, ma tre gravidanze condotte bene a termine; i figli viventi e sani. Puerperii normali. Le sue condizioni di vita furono le solite della gente di campagna; per quanto vissuta sempre in zona di malaria, assicura di non essere mai stata malarica; non sofferse malattie d'infezione, nè disturbi nell'apparato gastro-intestinale. Non contrasse malattie veneree nè abusò di alcoolici.

Al momento in cui la paziente fu ricevuta nel Riparto Medico diretto dal primario Zancan e posta sotto la nostra osservazione, si seppe che da un paio di anni circa era affetta da frequentissime, quasi quotidiane, ed abbondanti epistassi che col loro ripetersi l'avevano notevolmente indebolita di forze, compromettendo anche non poco la sua nutrizione generale. Questi sintomi dapprima vaghi erano andati a poco a poco accentuandosi e complicandosi con uno stato di grave anemia di cui erano espressioni il marcato pallore della cute e delle mucose visibili, il ronzio d'orecchi, il cardiopalmo ad ogni minimo sforzo fisico, ed un certo grado di succulenza delle regioni malleolari che si accentuava nella stazione eretta e nelle ore della sera.

Tolto un dolore che si presentava ad intervalli, localizzato alla regione ipocondriaca e del fianco di sinistra, che aumentava nel decubito laterale sinistro e diminuiva nel laterale destro e dorsale, dolore che datava pure da un paio d'anni, nessun altro grave disturbo funzionale ella accusava a carico degli organi cavitari. Mai ebbe febbre, mai tosse; normali si compivano le funzioni gastro-intestinali. Ecco quanto mi fu dato raccogliere di interessante all'esame obbiettivo della paziente.

Esame obbiettivo. — Donna di statura media a sviluppo scheletrico regolare. Scarso il pannicolo adiposo. Musculature alquanto flacide, volto con leggiera succulenza delle parti molli, in ispecie delle palpebre, pallide marcatamente la mucosa orale e la congiuntiva palpebrale. Cute su tutto il corpo di colorito bianco-gialliccio-terreo, nessuna lesione apprezzabile; leggiero grado di edema perimalleolare e al dorso delle mani. Polso radiale piuttosto frequente, ritmico, respiro regolare per ritmo e frequenza a tipo costale superiore. Temperatura normale. Mancavano completamente o si apprezzavano

appena ad un esame diligente minimi gangli linfatici della grossezza di un pisello alle regioni laterali del collo, sopraclaveari, ascellari ed inguinali; sistema venoso superficiale bene manifesto ovunque.

Bocca e retrobocca. — Nulla di anormale.

Polmoni. — Non presentavano alterazioni rilevabili.

Cuore. — Presenza di rumore dolce sistolico, coi caratteri di un soffio anorganico sui focolai della mitrale e polmonare; marcato rumore di trottola sui vasi del collo.

Fig. 1ª

Fegato. — Area alquanto ingrandita nella totalità; il margine inferiore debordava per due dita trasverse dall'arcata costale, si palpava leggermente arrotondato, liscio, di consistenza un po' aumentata indolente.

Esaminando la paziente in posizione supina si vedevano la regione ipocondriaca e del fianco sinistro alquanto più espanse delle corrispondenti di destra ; alla palpazione si avvertiva in dette regioni un corpo (fig. 1) assai voluminoso, superficiale, di forma elissoide, a risonanza ottusa ; delimitato superiormente alla VI costola sulla emiclaveare, al margine superiore della V sull'ascellare anteriore, al IV spazio intercostale sull'ascellare posteriore. Il margine interno raggiungeva l'arcata costale in corrispondenza della parasternale sinistra, si portava in basso lungo la linea mediana del corpo e giungeva col suo punto estremo inferiore ad un dito trasverso circa sopra il

punto di unione del terzo interno coi due terzi esterni del legamento inguinale di sinistra, quindi si continuava col margine inferiore in rapporto col legamento inguinale. Il margine posteriore poggiava sulla faccia interna della squamma dell'ileo, ne incrociava la cresta e raggiungeva l'arcata costale seguendo il decorso della ascellare posteriore. Tale corpo, relativamente al suo volume, bene mobile nel cavo addominale sia coi movimenti del respiro che impressi dall'esterno, era completamente indolente. Il margine interno tagliente poteva benissimo esser circondato dalle dita durante palpazione.

La superficie antero-esterna liscia nella sua parte esplorabile, era di consistenza ovunque omogenea e simile a quella di un fegato congesto. Su qualsiasi punto della superficie mancavano rumori di sfregamento, vi si apprezzava invece ovunque, ma più specialmente verso la parte centrale, un rumore di soffio sistolico-diastólico. La misurazione del corpo descritto, sulla parete addominale, dava un diametro massimo di cm. 37 ed uno minimo di cm. 24 circa. Un simile reperto, per la superficialità del corpo in esame, per la forma e consistenza, per la mobilità, pel volume, per la nessuna addolorabilità e principalmente per la mancanza di ogni sintomatologia al rene riferentesi specie nei riguardi della secrezione urinaria, che come dirò era normale, non poteva certo riferirsi al rene sinistro enormemente aumentato di volume.

Neppure al fegato si poteva ascrivere tale tumefazione in causa della sua sede, contraendo essa coll'ala sinistra del fegato, bene palpabile, semplici rapporti di vicinanza; nè si poteva riferire al grosso intestino o allo stomaco che apparivano spinti da essa verso destra e dimostravano con essa, anche coll'insufflazione, semplici rapporti di contiguità. Concludendo, si doveva riconoscere in tale corpo la milza in grado enorme aumentata di volume. Nel resto l'addome era alquanto meteoristico, la normale risonanza era ovunque conservata; nessun accenno a versamento libero endo-addominale. Lo stomaco null'altro presentava che il notato spostamento verso destra. L'esame del sistema nervoso era negativo, come pure negativi erano l'esame degli organi genitali, l'esame oto-rino-laringoscopico e l'oftalmoscopico.

Esame delle urine. — Quantità cmc. 2000 circa nelle 24 ore, colorito giallo-pallido; reazione neutra. Pigmenti biliari assenti; presente la reazione della urobilina.

Urea gr. 12.50 ‰.
Acido urico gr. 0.30 ‰.
Fosfati gr. 0.77 ‰.

Esame delle feci. — Presenza di qualche uovo di *ascaris lombricoides* e di *tricocephalus dispar*.

Esame del sangue. — (Puntura di un dito).

Il sangue fluidissimo (di colorito roseo, di coagulabilità alquanto diminuita).

In esame a fresco presentava i globuli rossi assai scolorati, con scarsissima tendenza alla disposizione a pila di monete, raccolti piuttosto in ammassi disordinati o isolati.

La forma dei globuli era in generale bene conservata così pure le dimensioni; i diametri oscillavano fra i 6.5 e gli 8 μ, rare forme presentavano un minimo di μ. 4.5 od un massimo di μ. 9.6.

I globuli bianchi colpivano per la loro scarsezza; in molti campi microscopici ne mancava infatti ogni esemplare. Alla numerazione col contaglobuli del Thoma-Zeiss:

Globuli rossi 3,600,000 per mmc.;
Globuli bianchi 3,200 per mmc.
Rapporto fra globuli bianchi e globuli rossi 1 : 112.

ALIMENTO MELLIN'S

VIGORE · ENERGIA · VUOL DIRE · CERVELLO · NERVI · ROBUSTEZZA · OSSA · FORZA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il MELLIN'S FOOD è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

ESPORTAZIONE

MARCA DI FABBRICA

MELLIN'S FOOD

(ALIMENTO MELLIN)

per BAMBINI.

BOTTIGLIA PICCOLA.

PREZZO L. 2.

Una metà della grandezza naturale.

Emoglobina 12 % della scala dell'emometro del Fleischl.

In preparati a secco fissati con alcool ed etere, colorati coi varî metodi (Emat. Eos., Eosina-Glicerina, Bleu di metilene-Eosina; Triacida di Ehrlich) i globuli rossi oltre alle già notate proprietà conservavano la loro normale affinità per i colori acidi; mancavano in via assoluta nei numerosi preparati presi in esame i globuli rossi nucleati (normoblasti e gigantoblasti).

I globuli bianchi erano rappresentati dalle seguenti varietà e nei rapporti sotto indicati:

Polinucleati neutrofili 65.7 %;
Polinucleati eosinofili 8.5 %;
Mastzellen 2.8 %;
Grossi mononucleati 2.8 %;
Grossi linfociti 5.7 %;
Piccoli linfociti 14.2 %;

Lievi varianti del reperto diedero esami successivi specie in rapporto al quantitativo di emoglobina che salì leggermente, e al numero dei globuli rossi che subì invece una leggera ulteriore diminuzione.

Nei globuli bianchi ad ogni modo non si ebbero varianti rilevabili. La ricerca del parassita malarico fatta sia sul sangue che sul succo splenico estratto con puntura esplorativa, sia a fresco senza l'impiego di colori, come anche su vetrini per strisciamento mediante i più comuni procedimenti di fissazione e colorazione, fu sempre negativa e negativo fu pure l'esame batterioscopico del succo splenico estratto con puntura esplorativa della milza; le seminagioni di detto succo splenico su substrati comuni, brodo, agar-agar, gelatina, sia aerobici che anaerobici non diedero luogo a sviluppo.

* * *

Prendendo a considerare i fatti che dall'anamnesi e dall'esame obbiettivo, dall'esame del sangue e della polpa splenica risultavano, si doveva senz'altro escludere un tumore cronico della milza di natura malarica; come non era nemmeno il caso di ventilare l'ipotesi di un enorme ingrossamento della milza per degenerazione amiloide, data la mancanza di quei precedenti anamnestici e di quelle alterazioni a lento decorso, o suppurative croniche in atto, che sogliono precedere ed accompagnare simile reperto, ed essendo noto che nell'amiloidosi la milza giammai raggiunge proporzioni così notevoli come nel caso in questione. Per la mancanza della infezione nell'anamnesi, per quanto accuratamente ricercata, cadeva il sospetto di un'affezione sifilitica della milza.

Nè più solido fondamento offriva il giudizio di leucemia o di pseudoleucemia, essendovi di contro il reperto microscopico del sangue; e per la pseudo-leucemia in particolare, oltre alla mancanza di poichilocitosi, la mancanza di pacchi glandolari palpabili nell'ambito dell'addome e di ingrossamenti manifesti delle glandole linfatiche nelle altre regioni meglio esplorabili.

Fra le entità morbose che meritavano di essere discusse e vagliate, perchè avevano ciascuna in loro favore un certo corredo di fatti, tre specialmente fermavano l'attenzione: la cirrosi atrofica del fegato tipo Laënnec,

il neoplasma primitivo della milza e la cosidetta anemia splenica. Però ad una osservazione anche superficiale assai progredita appariva la lesione della milza mentre appena iniziale quella del fegato (oltre ad un certo grado d'aumento di volume e consistenza, mancava ogni altro fatto); onde evidentemente appariva mancare il rapporto di causa ad effetto tra la lesione epatica e la splenica, come realmente avviene nella comune cirrosi; mentre si sarebbe più volentieri ammesso il contrario, che cioè la lesione precedente della milza fosse divenuta causa della lesione epatica. Nè attraeva la diagnosi di epitelioma primitivo della milza, per la forma e volume dell'organo, per la mancanza di cachessia, per l'esame del sangue, per la mancanza di metastasi almeno apprezzabili, e per l'estrema rarità della forma nosologica: senza calcolare che difficilmente si sarebbe potuto spiegare la compartecipazione del fegato alla sindrome morbosa.

Di contro, le due lesioni della milza e del fegato di cui la prima pareva precedere la seconda ed essere il fatto fondamentale, l'esame del sangue con un reperto che sinteticamente si riassumeva in oligocitemia, oligocromemia e leucopenia senza alterazioni qualitative notevoli dei globuli bianchi e dei globuli rossi, ricordavano nettamente, almeno in linea clinica, il quadro sintomatico della cosidetta anemia splenica o del Morbo di Banti alla fine del 1° periodo od anemico. E credo, che pur tenendo presente l'identità nella sintomatologia ammessa dal Banti (1) e con esso da numerosi altri osservatori (West (2), Cavazzani (3), Michieli (4), Pierallini (5), Schiassi (6), Sulciman e Nouman (7), ecc.) tra la forma di anemia splenica pura ed il periodo primo od anemico del morbo di Banti, si dovesse classificare questo mio caso assolutamente come un morbo di Banti date le condizioni di aumento di volume e consistenza del fegato che dimostravano l'inizio di una sua compartecipazione in via secondaria al processo morboso.

***

Esperita una cura ferruginoso-arsenicale per la durata di un mese e mezzo circa, non avendo notato vantaggi nè modificazioni apprezzabili sia nell'andamento clinico che nei fatti obbiettivi, venne consigliata dal Primario preposto al riparto la splenectomia, per la quale nel caso presente si avevano tutte le indicazioni seguendo il consiglio del Banti (8) e della pluralità degli

---

(1) Banti. Sperim., Sez. Biologica, 1894, pag. 407.
(2) West. Riforma Med., vol. II, 1896, pag. 784.
(3) Cavazzani. Morgagni, n. 11, 1900.
(4) Michieli. Riv. Crit. Clin. Med., n 5, 6, 7, 1903.
(5) Pierallini. Riv. Crit. Clin. Med., n. 51, 1904.
(6) Schiassi. Riv. Crit. Clin. Med., n. 20, 22, 1906.
(7) Sulciman e Nouman. Presse Médicale, n. 34, 1906, 28 aprile.
(8) Banti. Policlinico, sez. med., 1 marzo 1898.

osservatori (Senator (1), Bozzolo e Carle (2), Osler (3), Breuer (4) Pribram (5), Rolleston e Lawrance (6), Armstrong (7) ed altri), che nel morbo di Banti riconoscono l'intervento chirurgico unico mezzo per salvare il paziente.

L'atto operativo eseguito brillantemente dal chiarissimo prof. Penzo, chirurgo primario dell'Ospedale Civile di Padova, cui rendo grazie per la gentile e benevola cessione del pezzo anatomico asportato, consistè in: laparotomia attraverso il muscolo retto sinistro dell'addome; lussazione della milza attraverso la ferita addominale, liberandola da alcune aderenze che presentava colla cupola del diaframma; allacciatura e resezione del peduncolo; asportazione del tumore; sutura delle pareti addominali.

Attraverso la ferita ampia dell'addome fu possibile l'esame del fegato, che si presentava debordante dall'arco costale per un paio di dita circa, piuttosto grosso, a margini arrotondati, di colorito rosso congesto, consistenza alquanto aumentata, a superficie finemente granulosa; fatti che venivano a deporre per un processo di incipiente cirrosi del fegato e che confermavano la diagnosi ammessa in linea clinica; mancava ogni traccia di versamento libero endoperitoneale.

Reperto anatomo-patologico della milza.

Esame macroscopico. — L'organo asportato in totalità era del peso di gr. 1450. Debbo dire però che tale pesata, per le esigenze stesse dell' atto operativo, non fu possibile praticarla che un'ora circa dopo l'asportazione dell'organo; onde buona parte del sangue contenuto nei grossi vasi della milza, e forse una certa parte di quello esistente nelle sue lacune venose, per la naturale coartazione che subiscono le loro pareti ben provviste di elementi elastici col mancare della pressione sanguigna, ebbe modo di defluire, contribuendo a far diminuire in un certo grado il volume ed il peso dell'organo. Ciò porto anche a giustificare le differenze che si notavano nel volume fra i dati della misurazione semeiologica e di quella sull'organo allo scoperto.

In superficie la milza misurava cm. 28 di diametro massimo, cm. 16 di diametro minimo; in spessore mm. 78 nella sua parte più grossa, cioè verso il polo superiore, mm. 58 nella sua parte media e mm. 35 nella parte più sottile verso l'estremità inferiore.

La forma della milza normale era esattamente conservata anche per

(1) Senator. *Ueber Anaemia Splen. mit Ascites* (Banti'sche Krankheit.). Berl. klin. Woch., 1901.
(2) Bozzolo e Carle. Accademia Med. Torino, in Rif. Med., vol. III, pag. 295, 1901.
(3) Osler. American Journal of the Medical sciences, novembre 1902.
(4) Breuer. Rif. Med., vol. II, pag. 859, 1902.
(5) Pribram. Praeger med. Woch., n. 9, 1902.
(6) Rolleston e Lawrance. Società Clin. di Londra. Rif. Med., vol. I, pag. 895, 1902.
(7) Armstrong. British Med. Jour., 1907.

quanto riguardava la normale incisura del bordo anteriore; l'estremità superiore era foggiata a cupola arrotondata, l'inferiore si assottigliava quasi appiattendosi; arrotondato era il margine posteriore, tagliente l'anteriore.

Sulla superficie antero-esterna in vicinanza dell'estremità superiore si notava una chiazza di perisplenite produttiva cronica, estesa quanto una moneta da cinque franchi; una formazione analoga, ma più piccola, si osservava press'a poco alla stessa altezza in corrispondenza del margine posteriore; queste due chiazze erano divise da una incisura superficiale, su cui la capsula fibrosa della milza passava come un ponte; tra le pareti della incisura del bordo anteriore erano parecchie resistenti briglie connettive.

Tolto qualche raggrinzamento dovuto alla retrazione dell'organo, la capsula era ovunque tesa, lucente, trasparente; tali caratteri si ripetevano anche sulla superficie interna; qui però in taluni punti si presentava una caratteristica disposizione reticolata che dava l'impressione di trabecole connettive suddividenti il parenchima in altrettante piccole lobazioni, a somiglianza di quanto si nota nel fegato nei primi stadi della cirrosi. La consistenza dell'organo era carnosa, uniforme; il colorito roseo carico.

All'ilo dell'organo assai marcati ed infossati i punti di penetrazione dei vasi splenici che presentavano in sezione un calibro quattro volte circa il normale. L'impressione di insieme era che si trattasse di una milza proporzionatamente ingrandita nella sua totalità, di una milza gigantesca.

Praticato un taglio lungo il maggior diametro dell'organo, sulla superficie di sezione il colorito era rosso feccia di vino, ovunque omogeneo, uniforme; non vi era traccia di infarti emorragici od ischemici; la polpa si presentava di discreta consistenza; abbastanza netta ed evidente risultava una reticolatura in generale delicata bianco-grigiastra costituita dallo stroma e dai sepimenti fibrosi che, partiti dalla capsula, si approfondivano nella polpa. I follicoli di Malpighi in nessun punto della superficie di taglio apparivano bene manifesti; soltanto, osservando molto attentamente la superficie di sezione a luce incidente, si riusciva a cogliere qua e là qualche minimo punticino grigio diafano interpretabile come un follicolo di Malpighi atrofico, per quanto non si potesse escludere trattarsi semplicemente di sezioni di trabecole connettive. Le pareti dei vasi sanguigni in generale sembrava presentassero un leggiero grado di ispessimento; colla spremitura dell'organo, dalle boccuccie beanti delle sezioni vasali fuoriusciva minima quantità di sangue roseo sbiadito. Anche dall'esame macroscopico della superficie di sezione dell'organo in complesso si riportava l'impressione già ricevuta all'esame esterno, che cioè i reciproci rapporti tra connettivo e polpa non fossero di molto diversi dalla norma, pur esistendo uno stato di iperplasia del connettivo di sostegno forse un po' maggiore di quanto non comportasse lo sviluppo dei cordoni della polpa.

Da questa milza furono tolti dei piccoli pezzi in diversi punti e conservati nei soliti liquidi di fissazione: alcool, liquido di Zencker, miscela osmiocromica di Flemming e formalina al 10 % con successivo passaggio in soluzione cromica diluita. I singoli pezzi furono inclusi in paraffina e fornirono in seguito al microtomo delle sottili sezioni, che vennero trattate coi mezzi di colorazione più in uso.

All'esame microscopico ottenni il seguente reperto:

Esame microscopico di frammenti della milza. — In una veduta d'insieme quale si può ottenere a debole ingrandimento (obb. 3 oc. 2 Koristka) evidente risultava la scarsezza numerica e l'atrofia dei singoli corpuscoli del Malpighi, i quali si presentavano profondamente alterati; soltanto in pochi punti si poteva notare all'intorno di piccole arteriole, la caratteristica disposizione reticolata adenoide del tessuto connettivo, fra le maglie del quale si addensava una certa quantità di elementi linfoidi come appunto si riscontra nei follicoli di Malpighi. Anche in questi casi però la disposizione normale non era completamente conservata perchè gli elementi linfoidi in luogo di disporsi uniformemente nella trama connettiva sembravano orientarsi verso un punto della periferia del follicolo, mentre erano assai scarsi o mancavano del tutto nel resto di essa; in questi ultimi punti sembrava quasi si addensasse allo intorno del vaso centrale il reticolo connettivale le cui trabecole erano ispessite.

Le maglie erano vuote o contenevano qualche elemento linfoide isolato. Però su queste parvenze di follicoli malpighiani così modificati sembravano aver la prevalenza formazioni sul tipo della seguente:

Un piccolo vaso arterioso era circondato da una robusta guaina connettiva, che si poteva considerare costituita in parte da iperplasia dell'avventizia ed in parte da ingrossamento e addossamento dei tralci di connettivo reticolato costituenti lo stroma della porzione di follicolo circostante al vaso.

Le tonache vasali ed il connettivo perivasale si continuavano l'uno nell'altro insensibilmente rendendo l'idea di un vaso a pareti enormemente ingrossate ed a lume ristretto, ridotto quasi ad una fessura; molto spesso la parete vasale raggiungeva una grossezza che misurava più che il doppio del lume del vaso.

In mezzo a tale connettivo mancavano completamente od erano assai scarsi gli elementi linfoidi propri della polpa del follicolo malpighiano; allo esterno di tali formazioni follicolari in uno stadio di pronunciata sclerosi, si passava direttamente nei cordoni della polpa splenica.

Ad un più forte ingrandimento (oc. 4 imm. omog. $^1/_{12}$ Koristka) in grembo a quei follicoli nei quali la tessitura normale non era così gravemente compromessa, esisteva qualche leucocita a nucleo polimorfo o polinucleato, distribuito senz'ordine frammezzo ai linfociti raccolti a piccoli gruppi e un po' de-

formi sia nella configurazione del corpo cellulare, quasi mai perfettamente rotondo che in quella del nucleo, il più spesso di forma irregolare, a rene, piriforme, o a cuore.

Alcuni degli elementi linfoidi dei follicoli presentavano nuclei notevolmente aumentati di volume con rarefazione della sostanza cromatica interna, ad aspetto vescicoloso, altri elementi linfoidi avevano il nucleo con contorno dentellato, in altri infine il nucleo era a forma ovalare allungata tanto che era lecito il presumere essi stessero modificandosi in veri fibroblasti onde partecipare alla formazione di quel robusto tessuto di sostegno che occupava buona parte dello spazio riservato al vecchio follicolo.

Le fibre del connettivo follicolare robuste, all'intorno della parete del vaso acquistavano aspetto come ondulato. Anche a forte ingrandimento era impossibile un netto differenziamento tra i vari strati della parete vasale che presentavasi costituita da un robusto connettivo con fibre a decorso flessuoso, intensamente colorate in rosa (in preparati all'ematossilina eosina) su cui spiccavano abbastanza numerosi nuclei a falcetto e fusiformi.

La polpa splenica che accoglieva tali formazioni residuali dei follicoli in stato di grave sclerosi ed atrofia non poteva dirsi del tutto risparmiata da quella stessa alterazione che interessava i follicoli.

Difatti in grembo ai cordoni della polpa gli elementi apparivano come disseminati in quantità relativamente scarsa entro uno stroma assai abbondante di connettivo fibrillare a disposizione reticolata.

Tale connettivo era costituito da fasci di fibrille talora piuttosto robusti, fra i quali altri più sottili si interponevano passando dall'uno all'altro a guisa di ponte; i fasci più voluminosi, riuniti fra loro ad angoli acuti, si orientavano fino ad un certo punto nella loro direzione con quelli situati nello strato più profondo del follicolo e che si confondevano nella parete dell'arteriola centrale dello stesso.

In qualche caso i fasci più robusti risultavano per una gran parte formati dalla disposizione seriale di un numero vario di fibroblasti fusi gli uni cogli altri per gli estremi polari; reperto che deponeva per il carattere di giovinezza di tale connettivo.

In alcuni dei punti in diretto rapporto colla periferia di qualche follicolo più o meno alterato dalla sclerosi, le gettate connettive dei cordoni della polpa, si continuavano coi grossi sepimenti dello stroma follicolare che partendo dallo strato esterno della parete vasale già avevano contribuito a formare l'impalcatura del follicolo stesso; da un tale reperto si riceveva l'impressione che la parete del vaso centrale del follicolo o lo strato suo più esterno, e lo stroma del follicolo rappresentassero il centro di origine della iperplasia che interessava il connettivo dei cordoni della polpa.

Tale impressione era però mitigata dall'esame di quelle località del tessuto

che erano lontane da ramuscoli arteriosi e da follicoli o residui di questi. Anche in questi punti infatti il connettivo era molto abbondante e fitto, ed i fibroblasti numerosi tanto che si doveva pensare ad un processo di iperplasia ancora in atto originatasi in sito, ed indipendente dalle formazioni connettive che sostituivano i follicoli. L'intrecciarsi delle gettate connettive nello spessore dei cordoni della polpa veniva a costituire delle lacune a forma molto irregolare e delle più diverse grandezze, per cui il paranchima assumeva aspetto quasi cribroso; in tali spazi si raccoglievano in piccolo numero elementi analoghi a quelli già descritti in grembo alle formazioni follicolari i quali nell'ambito delle lacune stesse prendevano situazione prevalentemente parietale tanto che sembrava quasi si limitassero a rivestirne le pareti; si trattava di cellule povere di protoplasma con nucleo ipercromatico, di forma irregolare, generalmente piccole, talora riunite a piccoli aggruppamenti (4-5).

Variamente distribuite in grembo al connettivo, ma con speciale disposizione nel connettivo di neo-produzione e sclerotico delle formazioni perivasali, si potevano osservare in preparati alla Pappenheim numerose plasmacellule. Queste maggiormente si addensavano verso la periferia della iperplasia connettiva, indice forse che l'attività proliferativa del connettivo perdurava intensa verso la periferia della formazione.

La stratificazione endoteliale che rivestiva le lacune venose nello spessore dei cordoni, era costituita da grossi elementi ricchi di protoplasma fortemente acidofilo, con nuclei irregolari e qua e là bernoccoluti; elementi bene avvicinati fra di loro a costituire una vera stratificazione continua. In qualche raro punto, era possibile vedere gli endoteli dei vasi e delle lacune venose, in manifesta proliferazione, poggiare su membrane basali connettive sottili; ne risultava un aspetto quasi cribroso, come di tubuli aderenti l'uno all'altro per le membrane basali, assolutamente caratteristico. Si trattava forse d'una reazione dell'endotelio dei vasi ad una irritazione da parte di una sostanza circolante nel sangue degli stessi? Tale reperto ad ogni modo era piuttosto scarso.

Mancavano del tutto, tra gli elementi della polpa, cellule gigantesche, per quanto qua e là gli endoteli di rivestimento della parete delle lacune avessero tendenza a riunirsi in piccoli blocchi, simulando l'esistenza di sincizi. Erano assai scarse le cellule globulifere, mancavano assolutamente le cellule pigmentifere e gli accumuli pigmentari quali si vedono in molti casi di tumore acuto di milza di natura infettiva o tossica (veleni emolitici); fatti questi che indicavano come nel caso speciale non fosse avvenuta distruzione di globuli rossi nella milza come del resto ammettono Cavazzani e Banti.

Nel complesso si poteva dire aversi in quest'organo una spiccata iperplasia del connettivo la cui ricchezza in elementi cellulari denotava un processo ancora in evoluzione; un impicciolimento notevole dei cordoni midollari

subordinato all'aumento dello stroma ed una pronunciata sclerosi ed atrofia dell'apparato follicolare linfoide. *I preparati della vena splenica* in corrispondenza all'ilo della milza lasciavano vedere le pareti del vaso quasi esclusivamente costituite da connettivo sclerotico senza un chiaro differenziamento in tonache.

La sclerosi era così pronunciata che nemmeno ricorrendo a metodi che si ritengono preziosi per la dimostrazione delle fibro-cellule muscolari liscie (Van Gieson p. es.) non si arrivava in alcun punto dello strato della parete a distinguere chiaramente tali fibre dalle connettivali.

Anche l'aspetto dei nuclei veniva poco in soccorso per questa differenziazione perchè gli scarsi nuclei erano stellati od ovalari, grandi o affusati ma non colla caratteristica forma a bastoncello dei nuclei delle fibro-cellule muscolari; potevasi concludere che la pronunciata sclerosi aveva interessato la tonaca media sino a sopprimere ogni traccia dell'elemento muscolare.

Il limite tra parete vasale e parenchima era netto, però caratteristico era il fatto che le lacune che si trovavano immediatamente all'esterno della parete stessa, erano infarcite di emazie ben conservate tanto che lo strato di paranchima che stava a ridosso del vaso assumeva una diffusa colorazione giallognola in preparati colorati con Ematossilina-Eosina.

Non escludo però che tale alterazione dello strato di paranchima in vicinanza all'ilo fosse da addebitarsi alle manualità e ai maltrattamenti cui l'organo andò soggetto durante la difficile asportazione per opera del chirurgo.

***

Le pratiche di seminagione su substrati aerobici ed anaerobici di frammenti di milza e di succo splenico ripetute ad organo asportato non diedero miglior risultato di quelle già esperite col succo splenico estratto dall'organo in sito. Lo stesso dicasi delle inoculazioni sottocutanee ed endo-peritoneali di emulsione di parenchima splenico in acqua sterilizzata fatte nel coniglio, nella cavia e nel ratto bianco.

Una questione poteva riuscire interessante; se cioè un pezzetto di tale milza patologica appena estratta avesse potuto attecchire e vivere se innestato nella milza di un animale sano e robusto, e in caso positivo quali modificazioni secondarie si sarebbero prodotte nella milza e nel sangue dell'animale ricevente l'innesto.

A questo scopo messa allo scoperto con tutte le cautele asettiche la milza di un cane di media grandezza, cruentatane la superficie capsulare in modo da mettere a nudo il parenchima, e accartocciatala quasi a costituire una specie di sacco, vi interposi un frammento della milza patologica che fissai poscia con sutura di catgut.

Affondato il tutto nel cavo peritoneale feci la sutura delle pareti dell'addome.

Esami comparativi del sangue praticati in varie riprese prima e dopo tale atto operativo fino alla distanza di 4 mesi non diedero reperti di qualche valore.

Sacrificato il cane dopo 4 mesi dall'innesto, la milza presentava numerose aderenze al peritoneo parietale.

L'organo era alquanto atrofico nella sua totalità.

Tolto questo, nessun altro fatto anormale apprezzabile si rilevava ad un esame macroscopico sia superficialmente che al taglio, su tutta la parte dell'organo non interessata dall'innesto.

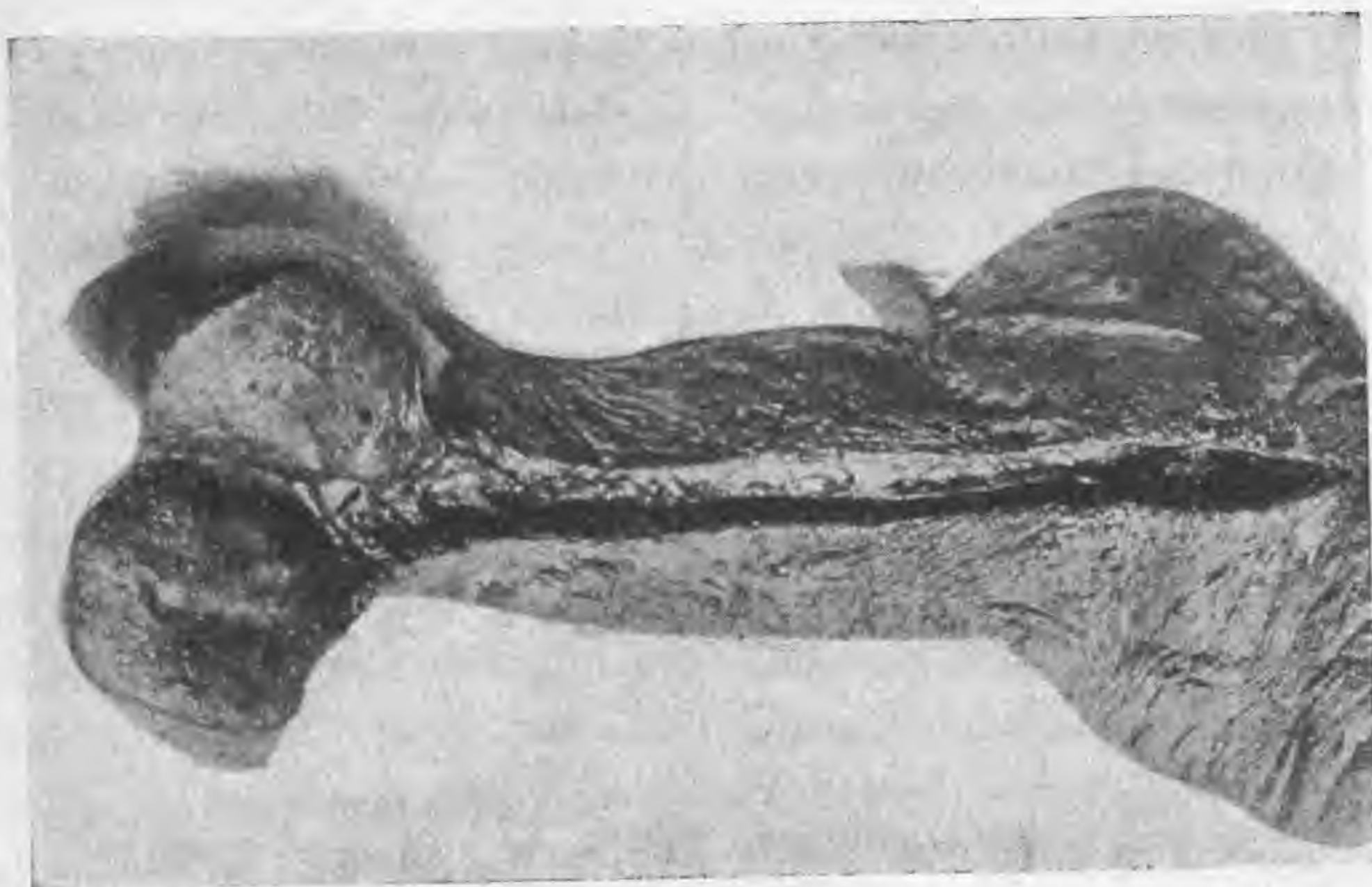



Fig. 2ª

Nel punto d'innesto la consistenza era alquanto aumentata. Dalla linea di sutura fuoriuscivano zaffi di tessuto coi caratteri del connettivo adiposo.

In sezione fra i due strati di milza l'uno all'altro sovrapposti per ricettare l'innesto, lo spazio era occupato da gettate di tessuto di aspetto connettivale in parte adiposo in parte resistente, tra cui si insinuavano dei gettoni d'aspetto carnoso partenti dalla milza del cane, che però dal parenchima di questa alquanto differivano per una tinta rossa leggermente più carica (fig. 2).

All'esame microscopico, in preparati coi comuni metodi ed a piccolo ingrandimento, scorrendo lungo la capsula della milza fino al punto ove quel tessuto sclerotico ed in parte adiposo macroscopicamente segnava la località dell'innesto, si giungeva a poter seguire chiaramente i bordi della introflessione sacciforme che aveva accolto l'innesto stesso.

Tali bordi erano costituiti da robuste gettate connettive che per la di-

sposizione dei fasci tutti paralleli l' uno all' altro e a decorso leggermente ondulato ricordavano la disposizione del connettivo proprio della capsula splenica.

I due bordi da addossati come si presentavano nella parte più superficiale, si allontanavano alquanto nella parte più profonda in modo da costituire una specie di cul di sacco ben limitato all'intorno da connettivo fascicolato in grembo al quale esisteva qualche vaso sanguigno di piccolo calibro e qualche fascetto molto esile di fibre nervose.

Una grande quantità di elementi a tipo linfoide senza una particolare disposizione all'intorno dei vasi, frammisti ad accumuli di pigmento sanguigno, infiltravano i margini del cul di sacco. Nella parte più superficiale dove i due bordi della milza si addossavano l'uno all'altro si vedeva di tanto in tanto qualche piccolo accumulo di cellule globulifere e pigmentifere.

Più all'esterno, al di qua e al di là del limite interno dei due bordi, si scorgevano numerosi depositi sanguigni antichi, un gran numero di cellule globulifere e pigmentifere interposte a grosse gittate di connettivo sclerotico, caratteri tutti interpretabili come esito dei danneggiamenti prodotti nel tessuto splenico, dallo strozzamento e compressione esercitata dai fili di sutura destinati a fissare il tessuto innestato. Proseguendo ad esaminare quei punti ove presumibilmente avrebbe dovuto ritrovarsi l'innesto, si vedeva la capsula della milza inspessirsi fortemente e costituire delle robustissime travate di connettivo fascicolato compatto che si insinuavano verso la parte centrale del cul di sacco fino a confondersi insensibilmente in un tessuto che pur conservando nella sua parte fondamentale l'aspetto del connettivo fibroso compatto, lasciava scorgere quà e là delle isole di parenchima le quali per la conformazione degli elementi, per la scarsa loro tingibilità, per la ricchezza in lacune, per la mancanza di formazioni follicolari, nettamente si differenziavano dal tessuto proprio della milza del cane e che appunto per questi caratteri e per la loro situazione dovevano certamente interpretarsi come i resti dell'innesto della milza umana. Queste isole non erano più estese di quanto possa abbracciare un obb. 3 Koristka (oc. 2) in 3 campi successivi; il tessuto sclerotico che le inviluppava e compenetrava, verso l'esterno si confondeva col tessuto proprio della milza del cane.

Un accenno a delimitazione poteva soltanto vedersi in qualche punto per la esistenza di piccoli depositi di pigmento sanguigno che sembravano appartenere al tessuto splenico del cane e che giacevano verso la periferia dell'innesto.

Ad ingrandimento più forte (500 diam.) tali isole erano costituite da un reticolo connettivo lasso, nelle cui maglie si notavano scarsissimi elementi, uno o due per ogni loggia, rotondeggianti, poveri di protoplasma, a nucleo malamente tingibile. Non accumuli linfoidi a mo' di follicoli in alcun punto;

al contrario una grande rarefazione del tessuto con presenza di spazî lacunari irregolari contenenti talora una scarsissima quantità di detrito granuloso.

Non esistevano, nè in grembo alle maglie, nè lungo i sepimenti connettivali di queste isole, globuli rossi o depositi di pigmento sanguigno.

Concludendo, si riscontravano nella località, che per la topografia doveva corrispondere al sito dove era stato insinuato l'innesto, da un lato fenomeni di reazione infiammatoria costituiti da sclerosi del tessuto splenico che limitava la località ove era avvenuto l'innesto; dall'altro fenomeni di pronunciatissima involuzione del tessuto innestato, talchè di esso restavano solo scarsi residui identificabili per tali, con una certa probabilità, in base ai seguenti caratteri: struttura di tessuto reticolato adenoide, povertà di elementi cellulari a tipo prevalentemente linfoide, stato lacunare del tessuto e scarsa colorabilità sia dello stroma che delle cellule, come avviene per l'appunto nei tessuti in preda ad avanzato processo regressivo.

***

Il decorso clinico post-operativo fu turbato da alcuni fatti intercorrenti: in 5ª giornata insorse un focolaio di bronco-pneumonite al lobo polmonare inferiore di sinistra.

Tale processo, che in 10 giorni circa andò a risoluzione, portò come conseguenza, che il chirurgo in 6ª giornata dall'atto operativo tolse, a scopo di esplorazione, alcuni dei punti di sutura; la ferita, non ancora completamente cicatrizzata, si rese in seguito sede di piccoli focolai suppurativi superficiali che si protrassero fino a 50 giorni circa dall'operazione e portarono come conseguenza dei lievi rialzi termici.

Ad onta di tale complicanza accidentale le condizioni generali della paziente andarono progressivamente migliorando, aumentò lo stato di nutrizione notevolmente (il peso del corpo salì di circa 2 kg. in un mese) si rinvigorirono le forze e ricomparve il senso di cenestesi.

Di più, si ebbe la completa sospensione di quelle gravi e frequenti epistassi che avevano già ridotto la paziente a mal partito prima della splenectomia.

Il volume del fegato (semeiologicamente accertato) dopo 4 mesi dall'atto operativo si ridusse tanto, che il bordo si palpava appena all'arco costale, la consistenza dell'organo era normale, e la palpazione non suscitava il menomo risentimento.

Nessuna traccia di versamento libero nell'addome.

La forma morbosa, come dimostrano anche i seguenti esami del sangue era in continua, lenta regressione, tanto che 4 mesi dopo l'atto operativo, la paziente potè essere licenziata in istato di quasi completa guarigione.

Esami del sangue instituiti saltuariamente a cominciare dal decimo giorno

dopo l'atto operativo fino a 4 mesi dallo stesso, diedero i risultati che riporto nella seguente tabella:

Numero delle osservazioni	Globuli rossi		Globuli bianchi							
	Al contaglobuli del Thoma-Zeiss per mmc.	Emoglobina all'emometro del Fleischl	Al contaglobuli del Thoma-Zeiss per mmc.	Polinucleati neutrofili %	Polinucleati eosinofili %	Mastzellen %	Leucociti grossi mononucleati %	Linfociti grossi %	Linfociti piccoli %
I osservazione (dopo 10 giorni dalla splenectomia)	4,300,000	40	80.000	74.3	..	1.4	7.1	4.4	12.8
II osservazione (dopo 50 giorni)	4,380,000	50	18,000	60.9	3.4	1.7	6.2	9.9	17.9
III osservazione (dopo 106 giorni)	4,400,000	55	10,000	64.7	5.9	..	..	8.8	20.6

Un'osservazione comparativa tra questi esami e quelli stabiliti prima della splenectomia chiaramente mettevano in evidenza: che già fin dal 10° giorno dall'atto operativo la crasi sanguigna in generale era alquanto migliorata nei riguardi della quantità dei globuli rossi e del tasso di emoglobina; mentre d'altra parte un esame microscopico a fresco del sangue dimostrava che apprezzabili modificazioni non si erano indotte sulla qualità delle emazie (grandezza, forma, costituzione citologica) che rimase sempre secondo la norma; il reperto nel suo complesso si rendeva ancor meglio evidente negli esami successivi specie nell'ultimo in cui il rapporto fra i varî elementi cellulari del sangue e la proporzione percentuale della emoglobina assai di poco si discostavano dal normale.

Si ebbe solo un comportamento alquanto particolare delle cellule bianche; difatti il numero dei leucociti dopo 10 giorni dalla splenectomia saliva ad 80,000 per mmc. con prevalenza delle forme polinucleate sulle mononucleate. Fu questo però un fatto puramente transitorio cui concorsero varie cause.

Prima fra queste la splenectomia.

Per questo fatto veniva a mancare la funzione leucolitica che alla milza anche normale riconoscono fra altri Azzurrini e Massart (1). Quando poi si consideri che il potere leucolitico della milza doveva essere notevolmente aumentato pel suo stato patologico, essendo essa diventata appunto per questo fatto il focolaio d'onde si versava nel circolo sanguigno quella speciale sostanza alla quale Banti, Michieli e la pluralità degli osservatori attribuiscono azione leucolitica e paralizzante sugli organi generatori dei globuli bianchi, ne ri-

(1) Azzurrini e Massart. Sperim., Sez. Biol., 1904.

sultava che dopo l'asportazione, colla mancata distruzione dei corpuscoli linfatici coincidendo un risveglio nell'attività degli organi linfogeni, notevolmente doveva aumentare il numero dei leucociti nel sangue circolante.

Nè si devono dimenticare a spiegazione della notevole leucocitosi i focolai settico e suppurativo, a carico del polmone il primo e della ferita il secondo, esistenti nella paziente che concorsero coll'azione chemiotassica e stimolante la funzione linfopoietica del midollo (1-2), esplicata probabilmente dalle tossine elaborate dai germi corrispondenti.

Cessati infatti tali accidenti morbosi il numero dei globuli bianchi scese a 18,000 per mmc.

Dopo 110 giorni dall'atto operativo anche tale stato di leucocitosi appariva quasi completamente ridotto; fatto dovuto con ogni probabilità ad un esaltamento in funzione vicaria del potere leucolitico del midollo osseo (3) tendente a stabilire il normale equilibrio fra produzione e distribuzione degli elementi bianchi.

***

Una sintomatologia subdola, progressiva, insorta senza causa apprezzabile, indusse la paziente a ricercare il sussidio terapeutico soltanto quando, durando già da un certo tempo, aveva apportato guasti notevoli. Invano in questo caso come in tutti gli altri di cui ormai è ricca la letteratura, si ricerca un dato eziologico su cui basare l'attenzione.

Chi volle vedere in questa forma morbosa la conseguenza di disordini intestinali di diversa specie (4); chi la imputò alla malaria pregressa, così vediamo Sulciman e Nouman, ad es. (5), curarla col chinino riconoscendone ottimi risultati. Maragliano (6) interpreta la splenomegalia come risultato di molteplici cause e ritiene le lesioni spleniche date da processi flogistici susseguentisi; taluno come il Chiari (7) dà grande importanza alla sifilide ereditaria. Il Banti, e questa è la teoria che tende a prevalere, pur riconoscendo che la causa vera di tale forma morbosa sfugge alle attuali indagini, tenderebbe ad ammettere la natura infettiva di essa e completa la sua teoria localizzando l'agente patogeno nella milza ove diverrebbe causa delle alterazioni delle varie parti di essa e d'onde sarebbe capace di immettere in circolo una certa sostanza tossica causa delle alterazioni ematiche (sia per quanto riguarda le emazie, che le cellule bianche) per azione sul sangue circolante; della cirrosi epatica per azione sui vasi e connettivo perivasale del fegato; della endoflebite cronica, per ultimo, della vena splenica.

(1) BUCHNER. Berlin. klin. Woch., 1890.
(2) BOEMER. Virchow's Archiv, 1892.
(3) AZZURRINI e MASSART, *loco citato.*
(4) SENATOR. Berlin. klin. Woch., 1893.
(5) SULCIMAN e NOUMAN. Presse Médicale. 1906.
(6) MARAGLIANO. Gazzetta Osp. Clin., 1898.
(7) CHIARI. Citato dal RUMMO nelle sue lezioni. in Rif. Med., 1907.

L'azione riconosciuta a tale tossina sarebbe leucolitica, emolitica e sclerotizzante. La teoria infettiva o tossica del Banti, ad onta dei reperti batteriologici costantemente negativi, parrebbe la più probabile, e quella che con maggior attendibilità verrebbe a spiegare i varî fenomeni che nel morbo di Banti si riscontrano; tra questi, facendo appello alla teoria del patologo fiorentino, mi pare che forse possa trovare appunto la sua ragione patogenetica, un fatto che vedo risultare in tutti o pressochè i casi riportati nella letteratura e che assunse proporzioni assai rilevanti nell'individuo da me studiato. Mi riferisco alle notevoli e quasi quotidiane epistassi. Dai diversi autori, interpretazioni varie e varia importanza furono attribuite alla diatesi emorragica nel morbo di Banti. Così, per citare i principali, vi accennano il Banti (1), Senator (2), Maragliano (3), West (4), Ascoli (5), Gangitano (6), Stengel (7); la considerano però esclusivamente quale conseguenza dello stato generale anemico, non attribuendo ad essa significato diverso da quello delle emorragie che si sogliono osservare nelle comuni anemie. Bonardi (8) e Cavazzani (9) notano l'insorgere della sintomatologia nei casi da essi riportati, con copiose metrorragie.

Il Rolleston (10), l'Osler (11), il Michieli (12), fanno della diatesi emorragica un sintoma principale del morbo di Banti che mettono a fianco della oligocitemia, oligocromoemia e della leucopenia; a tale conclusione giungono però questi autori soltanto tenendo conto della frequenza del sintoma. Un sintoma specifico non può però essere assunto come tale soltanto per la sua frequenza, condizione *sine qua non* è che tra forma morbosa e manifestazione sintomatica intercorra un rapporto da causa ad effetto. Un tale rapporto mi pare appunto si possa stabilire tra diatesi emorragica e morbo di Banti. Infatti se noi osserviamo tutti i casi citatin ella letteratura in cui le emorragie si presentarono profuse e ripetute, queste aprirono la sintomatologia non già seguirono quando l'individuo si presentava in condizioni di notevole discrasia sanguigna.

Non vi era quindi uno stato di intensa anemia che potesse giustificare le lesioni vasali nutritizie necessarie perchè le emorragie avvenissero e così profuse e quasi quotidiane, come nel nostro caso e come in altri della letteratura.

---

(1) BANTI. *La splen. cron. cirr. ep.* Sperim., Sez. Biol., 1894, pag. 407.
(2) SENATOR. *Ueber Anaemia splen. mit Ascites* (Banti'sche Krankheit.) Berlin. klin. Woch., 18 nov. 1901.
(3) MARAGLIANO, *loco citato*.
(4) WEST. *Relaz. alla R. Società Med. Chirurg. di Londra.* Rif. Med., 1896, vol. III, pag. 784.
(5) ASCOLI. Riass. Soc. Lancis. degli Osp. di Roma, Policlinico, Suppl., 1897, pag. 285.
(6) GANGITANO. Gaz. Osped. e Clin., 12 ottobre 1902, n. 117.
(7) STENGEL. American Journal of the medical Sciences, n. 390, sett. 1904.
(8) BONARDI. Gaz. Osped. e Clin., n. 1, 1897.
(9) CAVAZZANI. Morgagni. n. 11. 1900.
(10) ROLLESTON. *Riun. ann. dell'Ass. Med. Brit.* Rif. Med., 1903, pag. 1140.
(11) OSLER. American Journal of the medical Sciences, n. 368, nov. 1902.
(12) MICHIELI. Riv. Crit. di Clin. Med., 1903.

Un'altra causa invece di alterazioni vasali troviamo presente: quando l'anemia era ancora incipiente, la milza già da tempo non precisabile elaborava un virus che ne era la causa e che al tempo stesso aveva azione sclerosante per i tessuti vasali e perivasali della milza, del fegato e della vena splenica; ora, stabilita la precedenza delle emorragie sul fatto discrasico, perchè non si dovrebbe ricercare la causa di maggiore fragilità dei vasi della circolazione generale nell'azione sclerosante anche sulle loro pareti esercitata da quel virus in partenza dalla milza ammalata?

Questo sarebbe il rapporto da causa ad effetto tra morbo di Banti e diatesi emorragica, in base a questo rapporto e non soltanto per la sua frequenza io vorrei considerare appunto la tendenza alle emorragie come sintoma capitale del morbo di Banti e tale da porsi a lato della oligocitemia, oligocromoemia, leucopenia da una parte, della epato-splenomegalia dall'altra.

***

Della mia osservazione queste le conclusioni:

La milza microscopicamente dava come reperto: sclerosi e atrofia dei follicoli di Malpighi; iperplasia del connettivo con conseguente impiccolimento dei cordoni midollari; pronunciata sclerosi delle tonache delle piccole arterie della polpa con notevole iperplasia e sclerosi del connettivo perivasale; reazione proliferativa degli endoteli dei vasi e delle lacune venose della milza; assai evidente sclerosi della tonaca media della vena splenica. Anche istologicamente riusciva quindi confermata la diagnosi clinica ed anatomo-patologica.

Le prove bacteriologiche furono negative, pure la teoria infettiva del Banti si deve accettare come quella che meglio spiega tutti i fenomeni; fra questi non ultimo si deve forse considerare la tendenza ad emorragie.

Il tessuto splenico patologico introdotto da fresco sotto forma di emulsione nel peritoneo dei comuni animali di laboratorio (cavia, coniglio, ratto bianco) o innestato direttamente e come tale nella milza dei cani, non è suscettibile di attecchimento; nè è capace di risvegliare un analogo processo morboso nell'animale da esperimento che resta assolutamente indifferente; l'innesto poi va lentamente atrofizzandosi fino ad essere quasi completamente distrutto.

Posta la diagnosi di morbo di Banti nel primo stadio, si deve senz'altro ricorrere alla splenectomia in seguito alla quale tutte le varie lesioni stabilite regrediscono portando, in tempo relativamente breve, il paziente alla guarigione.

***

P. S. Riveduta la paziente due anni circa dopo l'atto operativo, essa si presentava in ottime condizioni. Il peso del corpo era aumentato di 10 Kg.

La paziente affermava di godere completa salute, e della pienezza e regolarità di tutte le funzioni. Mai assolutamente ebbero a ripetersi emorragie.

L'esame del sangue, dava il seguente reperto:

Emoglobina all'emometro del Fleischl 80 % della scala;

al contaglobuli del Thoma-Zeiss. globuli rossi 5,200,000 per mmc., globuli bianchi 8000 per mmc.

Nel complesso, l'aspetto dei varî componenti del sangue appariva completamente normale, come pure normale era il rapporto fra le varietà dei globuli bianchi, se si eccettui forse una leggera tendenza alla eosinofilia nei polinucleati, di poco superiore alla norma.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. O. BARBACCI, Direttore

Su di un caso di echinococco del cuore

per il dott. BRUNETTO BAECCHI.

Il cuore sta senza dubbio tra gli organi che più raramente sono sede di sviluppo di cisti idatiche: lo dice il numero relativamente scarso (58) di osservazioni consegnate nella scienza e lo confermano le statistiche tutte sulla frequenza relativa del parassita nei vari organi e visceri del corpo umano: così, per portare qualche esempio, Davaine (1) su 376 casi trova solo 12 volte compromissione dell'apparato circolatorio: nella statistica di Neisser (2), comprendente ben 900 casi, la frequenza con cui è colpito l'apparato circolatorio è rappresentata dal 3.2%: sommando le statistiche di Pape (3), Drixelius (4), Bluemcke (5) e Fuerbringer (6) si giunge ad un complesso di 121 casi con un caso unico di compromissione dell'organo cardiaco: infine su 153 casi raccolti da Wiedemann (7) a Greifswald e su 78 studiati da Bogaewski (8) nella Russia meridionale non si trova cenno alcuno di localizzazione cardiaca.

Per questa rarità, ma più ancora per le particolarità interessanti che ne ha rivelato lo studio, credo importante illustrare il seguente caso di echinococco del cuore, occorso all'osservazione nell'Istituto anatomo-patologico di Siena.

---

(1) DAVAINE. Vedi: MOSLER e PEIPER. Nothnagel's Handbuch Bd. 6.

(2) NEISSER. *Die Ekinokokken-Krankheit.* In. Diss. Breslau, 1877.

(3) PAPE. *Statistischer Beitrag zur Verbreitung der Ekinokokken-Krankheit in der Rheinprovinz.* In Diss. Bonn, 1898.

(4) DRIXELIUS. *Ekinokokken-Statistik aus den Sectionsbefunden des path. Instituts zu Kiel.* In Diss. Kiel, 1900.

(5) BLUENCKE. *Beitrag zur Statistik der Ekinokokken-Krankheit in Vorpommern.* In Diss. Greifswald, 1888.

(6) FUERBRINGER. *Die Haeufigkeit des Ekinokokkus in Thueringen.* In Diss. Jena, 1887.

(7) WIEDEMANN. *Zur Statistik der Ekinokokken-Krankheit in Vorpommern.* In Diss. Greifswald, 1895.

(8) BOGAEWSKI. Vedi: *Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse* 10 Jahrg., p. 34.

Al prof. Barbacci, direttore, ed al dott. Moriani, aiuto, che mi furono larghi di aiuti e di consigli nell'opera mia, ed al prof. Mancini che mi favorì la storia clinica i sensi dell'animo mio grato.

A Siena l'echinococco è purtroppo una malattia assai frequente: ciò risulta anche da una semplice considerazione superficiale delle statistiche ospitaliere, che pur tuttavia — per necessità di cose — non possono essere che fallaci e fallaci per difetto, non tutti i casi di echinococco potendo venire o venendo diagnosticati clinicamente: per tal ragione, a conforto del mio asserto, preferisco ricorrere al materiale più scarso, ma di più sicura significazione, rilevabile dall'Istituto di anatomia patologica: ivi su di un complesso di 1050 autopsie eseguite in questi ultimi anni trovo notati 24 casi di echinococco (e più specialmente 22 casi di echinococco del fegato, tre dei quali complicati con cisti dell'omento, del piccolo bacino e della milza: un caso di echinococco del rene ed uno del cuore), con una percentuale così del 22.85 per mille, percentuale altissima se si prendono specialmente in confronto le statistiche tedesche, alcune delle quali sono capaci di abbassarsi fin sotto il due per mille: solo Rostock col suo 24.3 per mille presenta una percentuale leggermente superiore a quella di Siena (1). Questa grande frequenza del parassita nel Senese, che si fa anche maggiore, a confessione dei direttori del locale Ospedale (prof. Memmi e Solieri) a Grosseto e suoi dintorni, non può manifestamente esser messa in relazione che con la quantità grande di ovini e bovini sparsi per i numerosi pascoli delle due provincie, coll'abbondanza e le abitudini randagie dei cani, di quelli in specie preposti alla guardia degli armenti, ed in gran parte con le pessime condizioni igieniche in cui vive, un po' lungi che si vada dagli agglomeramenti cittadini, la popolazione agricola, specialmente quella dedita alla pastorizia.

Il caso di echinococco del cuore da me studiato riguarda un operaio del comune di Monteriggioni, nelle prossimità immediate di Siena, il quale entrato in clinica medica generale il 30 giugno 1907 ivi morì dopo tre soli giorni di degenza. Le notizie cliniche che ad esso si riferiscono sono le seguenti:

---

(1) Riporto, a conferma, alcune delle principali statistiche, che ho potuto raccogliere. Statistiche di MOSLER e PEIPER (*Nothnagel's Handbuch*, etc. Bd. 6): in Monaco su 14,183 sezioni (1854 1887) 35 casi, ossia 2.45 ‰: in Kiel su 12,022 sezioni (1873-1900) 26 casi, cioè 2.16 ‰: in Greifswald su 3429 sezioni (1862-1893) 51 casi, ossia 14.8 %: in Rostock su 1023 sezioni eseguite dal 1861 al 1883, 25 casi di echinococco, cioè il 24.3 %.

FUERBRINGER (*Die Haufigkeit des Echinococcus in Thueringen.* In Diss. Jena 1887) trova in Jena su 4998 sezioni (1866-1887) 42 casi di echinococco, ossia l'8.4 ‰, mentre in Svizzera (Zurigo, Berna, Basilea) su 7982 sezioni trova soli 11 casi di echinococco, ciò che porta la proporzione appena all'1.37 ‰.

Secondo NEISSER (*Die Ekinokokkenkrankh.* In Diss. Breslau, 1887) in Breslavia su 5128 sezioni 39 casi, ossia 7.61 %: in Berlino su 4770 sezioni 11 casi (4.82 ‰); in Gottinga su 639 sezioni 3 casi (4.69 ‰), in Vienna su 1229 sezioni 3 casi (2.44 ‰).

K. MUELLER (*Statistik der maenschl. Entozoen.* In Diss. Erlangen 1874) trova in Dresda su 2012 sezioni 7 casi di echinococco, cioè il 3.47 %.

Infine KOKAL (Wiener klin. Wochenschr., 1901) in Maerhen su 6943 sezioni registra 24 casi di echinococco, ossia il 3.45 ‰.

G.B. di anni 40, coniugato, bracciante.

Nulla degno di nota nell'anamnesi ereditaria: dall'anamnesi remota risulta che il paziente era stato sempre bene fino agli ultimi cinque anni: da questo tempo aveva cominciato ad accusare facile stanchezza e lieve dispnea durante il lavoro: circa due anni fa fu colto da pleurite secca, che decorse benigna e guarì in una quindicina di giorni: da quell'epoca i disturbi subiettivi aumentarono notevolmente, la dispnea e la stanchezza si accentuarono tanto che il paziente, pur lavorando, era costretto a riposarsi quasi ogni quarto d'ora. Un giorno, senza causa apprezzabile, viene colto da febbre, per cui deve mettersi in letto: dopo qualche giorno, persistendo la febbre, viene inviato all'Ospedale di Siena con il sospetto di ileo-tifo, essendo questa malattia endemica in Monteriggioni.

Al suo ingresso in clinica il paziente presenta temperatura elevata, spiccata dispnea, segni evidenti di polmonite al lobo inferiore di sinistra e tumore di milza. Dopo tre giorni di degenza, senza causa alcuna apprezzabile, l'individuo cambia facies, presentando fenomeni di collasso, tratti del viso affilati, occhiaie pronunciate, polso filiforme, tipo di respirazione costale, atti respiratorî frequenti e superficiali, addome fortemente teso, fonesi timpanica su tutto l'àmbito, dolorabilità modica, contrattura dei retti (difesa muscolare). Poche ore dopo l'insorgenza dei fatti addominali avviene il decesso.

Reperto necroscopico. — L'autopsia eseguita 35 ore dopo la morte dette il seguente reperto.

Conformazione scheletrica regolare: forte emaciazione: misero sviluppo delle masse muscolari: colorito pallido dei tegumenti. Ventre pianeggiante con macchie di incipiente putrefazione nei quadranti inferiori. Ipostasi nelle parti declivi del tronco.

All'apertura del ventre non sfugge gas nè liquido: i visceri addominali sono tutti in posizione normale: l'epiploon ricuopre incompletamente la matassa intestinale: le anse dell'intestino sono moderatamente distese da gas: il peritoneo tanto parietale che viscerale presentasi lucente, levigato, pallido. Nè il fegato nè la milza sporgono dall'arco costale.

Area cardiaca minore del normale per stretta aderenza del margine del polmone destro al sacco pericardico. Aderenze parziali bilaterali di antica data. Sinfisi pericardica completa. Estratto il cuore in massa insieme ai polmoni si osserva come la faccia interna del lobo medio destro in totalità prenda tenace aderenza alla faccia superiore di un grosso tumore rotondeggiante della parete superiore destra dell'orecchietta omonima, tumore che stabilisce una diretta comunicazione tra questa e la faccia interna del polmone traverso la porzione anteriore della parete laterale destra del mediastino. Anteriormente la parete dal tumore stesso collega tenacemente il margine anteriore del polmone destro col margine superiore destro dell'orecchietta destra e con una linea passante pel terzo inferiore della parete atriale destra. Posteriormente il terzo inferiore della stessa parete atriale si confonde senza linea di demarcazione alcuna con la parete posteriore del tumore e risale con esso quasi perpendicolarmente verso la superficie polmonare.

Praticata sul margine del ventricolo destro l'incisione usuale, si ritrova questo ripieno di coaguli cruorosi recenti, facilmente removibili: la sua cavità appare modicamente dilatata, l'endocardio che lo riveste è integro, lucente e levigato: le sue pareti sono in modico grado ipertrofiche, specialmente in corrispondenza dei muscoli papillari. L'orificio tricuspidale è lievemente dilatato, ma non offre segni di alterazioni morbose nè a livello del cingolo nè a livello dei pizzi valvulari. Facendosi per questo taglio praticato sul ventricolo accuratamente adito all'orecchietta destra si constata come la cavità auricolare

sia per la massima parte occupata da una massa rotondeggiante biancastra, a superficie liscia e levigata, che vi penetra dall'alto e da destra e rappresenta il segmento inferiore del grosso tumore rilevato a livello di questa regione: rimane libero della cavità auricolare un segmento irregolarmente conformato a callotta, con cavità diretta verso l'alto e verso destra, che abbraccia la sporgenza rotondeggiante fatta dal tumore ed è limitato dalle porzioni della parete atriale non distrutta dal tumore stesso: queste corrispondono al piano della cavità auricolare, ove trovasi l'anello della tricuspide, a tutta la faccia interna colla sua fossa ovale, all'intera auricola ed a tutta quella porzione della faccia postero-superiore al cui livello vengono a sboccare le due cave e la coronaria cardiaca: ne consegue da ciò che ad onta la cavità auricolare sia per la maggior parte ostruita dal tumore, non ne resti tuttavia ostacolato il deflusso venoso ed il libero giuoco della tricuspide, potendo il sangue defluente dagli orifici venosi raggiungere liberamente l'orificio tricuspidale strisciando tra la parete auricolare da un lato e quella del tumore dall'altro. La parete auricolare nel segmento ancora conservato presenta uno spessore superiore al normale e nella sua faccia interna fanno spiccato rilievo le colonne carnose rivestite da un endocardio diffusamente opacato ed inspessito.

Dando un taglio traverso il tumore si rileva trattarsi di una grossa ciste echinococcica, che si lascia facilmente asportare *in toto* dalla sua loggia fibrosa: ha le dimensioni di una grossa arancia, una forma ovalare un po' allungata corrispondente alla forma del tumore, il cui asse maggiore è diretto obliquamente dall'orecchietta cardiaca al lobo medio polmonare omonimo, è incompletamente ripiena di liquido perfettamente limpido e non contiene cisti figlie libere: esaminando la sua faccia interna si rileva come in corrispondenza del grosso polo inferiore sporgente nell'orecchietta, e perciò nel punto più declive della cisti, si trovi, per l'estensione di un pezzo da due soldi, una serie di rilievi rotondeggianti, intimamente aderenti alla parete, quasi tutti della stessa grandezza non sorpassante quella di un grosso chicco di canapa, e fortemente addossati gli uni agli altri: tali rilievi si presentano a superficie finamente bernoccoluta, duri al taglio, di colorito bianco splendente, opachi, madreperlacei. La restante superficie interna della ciste si presenta unita, piana, finamente granulosa.

Liberata dalla ciste parassitaria, la capsula avventizia presentasi al suo interno liscia e lucente ed è incompletamente suddivisa in due logge secondarie per un setto falciforme che partendo dalla sua parte posteriore si avanza verso l'innanzi senza però raggiungere la parete opposta: questo setto corrisponde anatomicamente al punto in cui il segmento intrapericardico della capsula si continua con quello extrapericardico od intrapleurale, al punto cioè in cui la ciste perfora la parete laterale destra del mediastino anteriore, là dove pleura e pericardio si trovano accollati immediatamente l'uno sull'altro. Con tutta verosimiglianza questo setto sta a rappresentare la porzione della parete mediastinica laterale situata posteriormente al punto in cui è avvenuta la perforazione, addensata ed inspessita dal processo reattivo in grazia del quale si è andata organizzando la capsula avventizia, e rimasta così come un setto rigido a sporgere in forma falcata entro la cavità cistica da quest'ultima rappresentata.

La porzione inferiore di questa capsula avventizia non presenta ovunque lo stesso spessore: è molto sottile e di una sottigliezza uniforme in tutta la parte che sta ad immediato contatto col lobo medio polmonare di destra ed in quella che sporge libera dall'orecchietta: a livello invece del punto in cui perfora la parete di quest'ultima presentasi di uno spessore notevole e si confonde così intimamente con la parete stessa indurita e fatta a questo livello

per largo tratto callosa, da non esser possibile delimitarne con sicurezza i confini: di più a questo stesso livello numerose piccole cisti echinococciche infiltrano il tessuto spingendosi alcune internamente fin verso gli strati più superficiali della capsula, dimostrando per tal comportamento di esser realmente incluse nel suo spessore, altre esternamente fin là dove la presenza di fascetti muscolari dimostra che ci si trova in piena parete auricolare.

Intorno al punto in cui la ciste echinococcica prende intimo contatto col polmone destro il parenchima polmonare presentasi per larga zona addensato, indurito, atelectasico. Il tessuto connettivo lasso involgente l'origine dei grossi vasi arteriosi alla base del cuore è tutto cosparso di piccole cisti parassitarie specialmente addensate nell'angolo ottuso destro aperto tra polmonare ed aorta: le loro dimensioni non sorpassano quelle di un nocciolo di ciliegia: ma se ne vedono anche di piccolissime, poco più grosse di una testa di spillo. Cisti identiche e di uguali dimensioni trovansi anche in corrispondenza della parete posteriore aortica, nel tessuto periavventiziale, spingendosi alcune così vicino alla parete vasale da rendere impossibile la dissociazione loro da questa.

Il segmento sinistro del cuore non offre di notevole che una leggera dilatazione con ipertrofia del ventricolo: integri gli apparati valvulari e gli ostii: normale l'aspetto del rivestimento endocardico. Ispezionando accuratamente la superficie esterna del cuore rivestito da' due foglietti del pericardio intimamente aderenti tra loro, si rileva la presenza di chiazze multiple di maggiore inspessimento, di aspetto come calloso, a livello delle quali il taglio mette in evidenza un addensamento più notevole del connettivo neoformato che tiene uniti i due foglietti tra loro: nello spessore di uno di questi addensamenti situato nella faccia anteriore del ventricolo sinistro in vicinanza del setto interventricolare si contiene un cumulo di sostanza caseosa a forma laminare schiacciata, orientato parallelamente alla superficie pericardica, nel quale pure al semplice esame macroscopico non è difficile riconoscere una vecchia ciste echinococcica morta e completamente degenerata.

Dando tagli multipli attraverso la cotenna pericardica ed il sottostante muscolo cardiaco si rileva la presenza di numerose cisti parassitarie di variate dimensioni, le più piccole grosse come capi di spillo, le più grandi come nocciole o piccole ciliege: esse si trovano di preferenza raccolte in corrispondenza dalla faccia anteriore del ventricolo sinistro e lungo i solchi atrioventricolari, dove più abbondante è il tessuto sottopericardico: alcune di queste cisti presentano evidente la membrana parassitaria: altre sono ridotte ad un detrito informe intorno al quale si distende la membrana cistica avventiziale più o meno inspessita. Le cisti che occupano i solchi atrioventricolari dimostrano chiaramente di essere allogate tutte quante nel lasso connettivo della località: per quelle che risiedono sulla parete anteriore del ventricolo è pure evidente come esse giacciano nel tessuto sottopericardico e che soltanto per la necessità di farsi spazio spostino più o meno verso l'interno il muscolo cardiaco: nessuna se ne vede che sia affondata in pieno spessore del tessuto muscolare.

Il polmone destro oltre la zona di addensamento attorno alla ciste non presenta che leggeri fatti di bronchite cronica e di ipostasi: il polmone sinistro è in preda tutto quanto ad un processo di pneumonite a tipo flaccido, nello stadio di epatizzazione rossa. La milza aumentata di volume presenta le note caratteristiche del tumore acuto infettivo: il fegato offre fatti diffusi di degenerazione grassa: nei reni si rilevano fatti di nefrite acuta parenchimale di origine tossico-infettiva. Nulla di specialmente notevole nel canale digerente, nel pancreas, negli organi genitali e nelle vie orinarie inferiori. Le

cavità cranica e spinale non sono state esplorate, nessun sintoma clinico richiamando l'attenzione sugli organi in esse allogati.

Diagnosi anatomica. — Pneumonite totale del polmone sinistro. Sinfisi pericardica. Grossa ciste echinococcica della parete dell'orecchietta destra. Disseminazione di cisti parassitarie nel tessuto sottopericardico e nel cellulare involgente i grossi vasi della base del cuore. Tumore acuto di milza. Degenerazione grassa del fegato. Nefrite acuta parenchimale.

Prima, adesso, di entrare in qualsiasi ordine di considerazioni per rapporto al caso in esame, credo opportuno esporre il resultato delle mie indagini istologiche, che ho ritenuto indispensabile condurre allo scopo di meglio approfondire lo studio delle interessanti particolarità offerte dal caso stesso.

Reperto istologico. — L'esame istologico fu dapprima condotto sulle pareti della grossa ciste attraversante la parete dell'orecchietta destra. Furono allestiti preparati della ciste parassitaria, che, come fu detto, era lassamente aderente alla parete cistica avventiziale, ricorrendo a particolari artificii di tecnica, che ne impedissero l'accartocciamento e il raggrinzamento. Questi preparati posero in evidenza una cuticola assai spessa, piana, distesa e ben conservata, presentante una caratteristica ed evidente lamellatura. La cuticola era ovunque internamente rivestìta da uno strato germinativo assai esile, composto in massima parte da piccole cellule rotonde o allungate, immerse in un ammasso di granuli omogenei splendenti. Preparati ottenuti dalla membrana parassitaria in quel punto più declive ed inferiore, ove macroscopicamente risaltavano le sporgenze bottoniformi, di cui è fatta menzione nell'autopsia, mostrarono come queste fossero costituite da inspessimenti e ripiegature della cuticola stessa: le lamelle più esterne di essa seguono l'andamento circolare della superficie esterna della ciste: man mano però che ci si porta verso l'interno di questa, le lamelle cuticolari aumentano di spessore e si incurvano su sè stesse a formare delle larghe ripiegature: fra lamella e lamella sono infiltrati in gran quantità dei granuli rifrangenti con tutti i caratteri dei granuli calcarei. Tra queste sporgenze bottonciniformi della membrana parassitaria restano così delle profonde infossature, comunicanti le più per uno stretto passaggio con la cavità interna della ciste, apparentemente chiuse e separate da essa per l'accollamento dei margini laterali dell'estremo espanso e libero delle dette sporgenze. In queste cavità si annidano scolici liberi o racchiusi in numero di tre o quattro entro cisti proligere.

Le lasse aderenze tra la ciste parassitaria e la ciste avventizia, sono date da uno straterello cellulare che si distende molteplicemente interrotto sulla faccia interna di quest'ultima ed è composto in massima parte di cellule ovali od allungate, con prolungamenti filiformi, provviste di due o tre nuclei grossi vescicolari ed immerse in una sostanza finamente granulosa, rifrangente.

La parete cistica avventiziale si presenta in genere costituita da uno spesso strato di connettivo lamellare povero di nuclei o del tutto sclerotico, ora uniforme e compatto, ora molteplicemente invaso e sfibrillato da focolai di infiltrazione parvicellulare. Questi focolai sono precipuamente costituiti da cellule rotonde mononucleate, le une piccole, con nucleo intensamente ed uniformemente colorato, picnotico, circondato da uno straterello appena visibile di protoplasma, le altre più grosse, a nucleo assai meno colorato e con evidente zona circostante protoplasmica. I nuclei di quest'ultime si mostrano costituiti di una sostanza fondamentale chiara, nel seno della quale spiccano grossi granuli nerastri di cromatina sparsi in genere regolarmente ed equidistanti fra loro: alcuni nuclei però appaiono fortemente rigonfi ed a

contorni indecisi, ed altri sono ridotti a dei detriti informi. Esistono del resto forme di passaggio tra la prima e la seconda serie degli elementi di infiltrazione ora descritti. La disposizione di queste cellule è molto varia: in alcuni punti predominano quelle a carattere di plasmazellen, in altri i piccoli linfociti picnotici. I focolai da esse costituiti sono sempre ricchi di vasi, coi caratteri dei vasi neoformati, in forma cioè di amplie lacune costituite da una semplice parete endotelica e fortemente ripiene di sangue.

Avanzando verso la periferia esterna della capsula avventizia, a poco a poco gli elementi parvicellulari si fanno più rari, le cellule prendono una forma ovale o francamente allungata, contemporaneamente il nucleo diventa più chiaro e la cromatina si dissolve in finissimi granuli diffusamente sparsi: avanzando ancora verso l'esterno gli elementi cellulari si trasformano insensibilmente in veri fibroblasti ovalari o stellati, a pochi o molteplici prolungamenti, a grosso nucleo vescicoloso, e fra essi comincia ad apparire una sostanza intercellulare più o meno abbondante e fortemente striata: i vasi si mantengono numerosi e con tutti i caratteri dei vasi neoformati. È in corrispondenza di queste zone più esterne ove appunto l'infiltrazione si trasforma in vero e proprio tessuto di granulazione che si riscontrano — in scarso numero però e diffusamente sparsi — elementi cellulari a nucleo polimorfo, con abbondante protoplasma, infarciti di grosse granulazioni intensamente colorate dall'eosina (elementi eosinofili). Così attraverso un connettivo che va gradatamente organizzandosi si passa insensibilmente dalla zona più interna fortemente infiltrata della capsula avventizia al tessuto circostante nel seno del quale la ciste si è sviluppata.

Passiamo adesso a studiare i rapporti che i diversi tessuti circondanti la grossa ciste assumono con la parete avventizia di essa e le modificazioni che essi subiscono per il suo accrescersi.

Tagli molteplici condotti in diversi punti della porzione extracardiaca della ciste, che, come già fu detto, resta quasi completamente annidata nella vasta loggia formatale dalla faccia interna ed infossata del polmone destro, mostrano su per giù la stessa serie di fatti. Il polmone per tutta l'estensione in genere del preparato e sempre più accentuati man mano che ci si porta verso la superficie esterna della ciste, presenta fatti di compressione e di addensamento.

Gli alveoli sono acquattati, schiacciati, ripieni a punti di globuli rossi, per lo più invasi da gettoni compatti di giovani fibroblasti e di vasi: in alcuni punti sono totalmente ripieni di tessuto di granulazione. La proliferazione connettivale colpisce precipuamente i setti interalveolari e quelli interlobulari, il tessuto peribronchiale ed il tessuto perivasale: essa si accompagna ad una ricchissima neoproduzione di vasi ed in alcuni punti, specie in corrispondenza dei setti interalveolari, nel tessuto fibrocellulare stanno immerse abbondantemente cellule rotonde di infiltrazione. Notasi pure un inspessimento rilevante delle pareti dei piccoli bronchi e dell'intima delle piccole arterie, che in alcuni punti presentansi completamente occluse.

Uno strato di connettivo giovane, costituito in massima parte da poliblasti e da cellule rotonde, ricchissimo di vasi neoformati, limita verso l'esterno il parenchima polmonare così alterato: nel seno di questo tessuto neoformato, molteplicemente interrotta, vedesi la limitante elastica della pleura viscerale: in alcuni punti essa è perfettamente conservata e riconoscibile, costituita da un nastro compatto di fibrille elastiche, che appare però fortemente stirato, non presentando più l'ondulamento caratteristico della limitante elastica normale: in altri punti è abbondantemente sfibrillata e le singole fibrille, rotte e disperse nel tessuto circostante presentano i loro mon-

coni di rottura caratteristicamente attorcigliati e spostati violentemente: in altri punti infine la limitante elastica appare maggiormente alterata ed incerta, i suoi elementi essendo spezzettati e degenerati in serie di granuli di elastina.

Al di là di questa tonaca elastica più o meno ben conservata, fra essa e la parete avventiziale della ciste, si addensa un tessuto connettivo, in massima parte neoformato, avente lontano dalla ciste i caratteri veri e proprii di un tessuto di granulazione organizzantesi in connettivo adulto, divenente invece man mano che ci si avvicina alla parete cistica avventiziale sempre più giovane e sempre più ricco di elementi di infiltrazione. Nel seno di questa massa di proliferazione reattiva connettivale stanno sparsi qua e là corti e tozzi frammenti o ciuffi e gomitoli meglio conservati di fibre elastiche. Numerose fibrille elestiche esili, tortuose, intensamente colorate, con tutti i caratteri insomma delle fibrille neoformate, sono abbondantemente sparse in questo connettivo di neoformazione. Esso presentasi pure ricchissimo di vasi di vario calibro: tra essi alcuni indubbiamente rappresentano piccole arterie preesistenti, che mostrano chiare note di endoarterite proliferante a tipo di inspessimento iperplastico elastico: altri sono vene senza notevoli alterazioni delle loro pareti: altri infine, presentantisi in forma di amplie lacune delimitate da un semplice strato endoteliale, sono indubbiamente vasi neoformati. Che i frammenti molteplici di fibre elastiche preesistenti, immersi e dislocati nel tessuto connettivale neoformato, possano rappresentare la primitiva lamina elastica della limitante della pleura mediastinica od elementi elastici del pericardio, se non è perentoriamente dimostrabile, è tuttavia logico a pensarsi. A questo riguardo non può trascurarsi l'evidente asseriamento lineare di questi frammenti in senso quasi parallelo al decorso della parete cistica e l'esistenza intorno ad essi di fasci connettivi più o meno robusti decorrenti in ugual senso e non presentanti, nei preparati alla van Gieson, il carattere di fibre neoformate. Le lamelle più esterne di connettivo sclerotico costituenti l'impalcatura della membrana cistica avventiziale si perdono insensibilmente fra gli elementi di infiltrazione parvicellulare: così una netta delimitazione fra gli elementi costituenti la capsula avventizia ed il tessuto neoformato ed infiltrato che la circonda non è in nessun punto constatabile.

Questi rapporti si conservano su per giù immutati per tutta la porzione extracardiaca della ciste, corrispondentemente al fatto già macroscopicamente accertato che questa, spostando ed attraversando i tessuti interposti, si è completamente allogata, come in una grande nicchia, nell'escavazione offertale dalla faccia interna del polmone destro. Verso l'alto, il basso, e specialmente verso l'avanti, il polmone ricuopre infatti completamente la porzione extracardiaca della ciste e si continua oltre i limiti da essa occupati.

Il largo strato di giovane connettivo circondante la capsula avventiziale e confondentesi insensibilmente con essa si continua direttamente col tessuto di granulazione che forma la cotenna di saldamento pericardico. Posteriormente la capsula avventizia della ciste è circondata dal solito anello di proliferazione reattiva: nel tessuto di granulazione che lo costituisce si perdono assolutamente irriconoscibili gli elementi del foglietto pericardico inspessiti e saldati tra loro. Il connettivo lasso che divide posteriormente la pleura mediastinica dal foglietto pericardico corrispondente e riempie la porzione posteriore del cavo mediastinico laterale, in vicinanza della ciste presentasi addensato, inspessito, riccamente percorso da vasi beanti e congesti. L'inspessimento si accentua in corrispondenza del tratto ove anatomicamente la ciste deve avere incontrato la parete laterale mediastinica destra. Il setto incompleto falciforme che in questo punto respinge verso l'interno della ciste la parete avventizia di essa presentasi nei preparati istologici formato da un

addensamento compatto di fasci connettivo-elastici, percorsi e divisi da larghe strie di infiltrazione parvicellulare. Seguito in tagli successivi, questo denso cordone connettivale si continua direttamente cogli elementi della porzione mediana della pleura laterale destra mediastinica riflettendosi in alto sull'ilo del polmone. Secondo ogni probabilità questo setto corrisponde perciò, come fu già supposto anche nel reperto necroscopico, alla linea secondo cui la ciste parassitaria ha incontrato e perforato la pleura mediastinica, dei cui elementi non ci è dato di poter riscontrare traccia alcuna in tutto il tessuto circostante alla porzione superiore extracardiaca della ciste.

Speciale attenzione meritava, per l'importanza sua, lo studio dei rapporti fra parete cistica e parete dell'orecchietta. Abbiamo già detto come nello spesso strato di connettivo in massima parte neoformato circondante tutta la porzione extracardiaca della parete avventiziale cistica e riunentela da un lato al parenchima polmonare, dall'altro al tessuto cellulare lasso mediastinico, non siano più riconoscibili gli elementi preesistenti del pericardio e della pleura.

All'interno di questo tessuto di reazione infiammatoria segue la capsula avventizia della ciste senza che sia mai rintracciabile, sia pure isolato e fortemente compromesso dagli estesi e diffusi processi reattivi, qualche elemento della parete atriale destra. Questo reperto si mantiene costante per tutta la porzione extracardiaca della ciste: i rapporti tra parete cistica e parete atriale si fanno soltanto apprezzabili nei punti ove già macroscopicamente avviene l'incontro e l'interruzione reciproca delle due pareti. Questo chiaramente si constata in tagli condotti perpendicolarmente e tutto intorno sulla circonferenza della ciste. In questi tagli fu cura speciale di colpire contemporaneamente la porzione extracardiaca della ciste, la parete residua libera dell'orecchietta, il loro punto d'incontro ed il maggior tratto possibile della porzione intracardiaca della ciste. Siffatte sezioni misero quasi costantemente in evidenza come là dove la capsula avventizia della ciste, formata sempre da un più o meno denso strato di connettivo sclerotico, incontra la parete atriale, quest'ultima si introfletta e si ripieghi bruscamente su sè stessa e la sua faccia esterna arrovesciata si applichi sulla faccia esterna della ciste avventizia, conservando inalterati la sua struttura e il suo spessore. Si tratta perciò in questi punti di una vera invaginazione verso l'interno della parete atriale per parte della ciste, che la trascina seco verso la cavità cardiaca. Dopo brevissimo tratto però gli elementi della parete atriale rovesciata si fondono con quelli della membrana avventizia e progressivamente scompaiono. In alcuni punti qualche fascio muscolare della primitiva parete atriale, assottigliandosi sempre più, si continua ad ingrossare per maggiore o minor tratto esternamente la parete avventiziale cistica, poi gradatamente i fascetti residui si scompongono in singoli elementi o in frammenti di fibrocellule muscolari e più in là non restano che nuclei ampli, vescicolosi, colorati diffusamente in bleu sporco dall'emateina, circondati ancora da zone di protoplasma più o meno degenerato, o spezzettati in detriti informi.

L'introflessione atriale non si continua però regolarmente su tutto il contorno della perforazione occasionata dalla ciste nella parete dell'orecchietta: in certi punti, ed essenzialmente a livello della parete supero-interna, essa manca del tutto: qui la parete avventiziale della ciste incontra la parete dell'orecchietta ad angolo più o meno retto e gli elementi dell'una passano direttamente e bruscamente in quelli dell'altra.

Esista o no questa introflessione della parete atriale, la scomparsa, progressiva, graduale, ovvero brusca degli elementi di questa ultima avviene ad un livello diverso, ma avviene sempre. Dopo un tratto maggiore o minore la parete avventizia della cisti si fa libera e indipendente e prosegue da sola

nell'interno della cavità atriale. La sua superficie esterna bagna libera nel contenuto sanguigno dell'orecchietta: essa è quasi uniformemente rivestita da più o meno abbondanti deposizioni trombotiche, saldamente impiantate sul connettivo sclerotico sottostante, i cui fasci appaiono inoltre qua e là molteplicemente invasi e allontanati gli uni dagli altri da ricchi ammassi di infiltrazione parvicellulare.

Un particolare di grande importanza fu messo in evidenza dalle sezioni condotte sulla porzione extracardiaca della ciste là dove questa incontra la parete atriale, corrispondentemente ad un punto limitato della faccia antero-inferiore del tumore echinococcico. La parete atriale è invaginata e arrove-

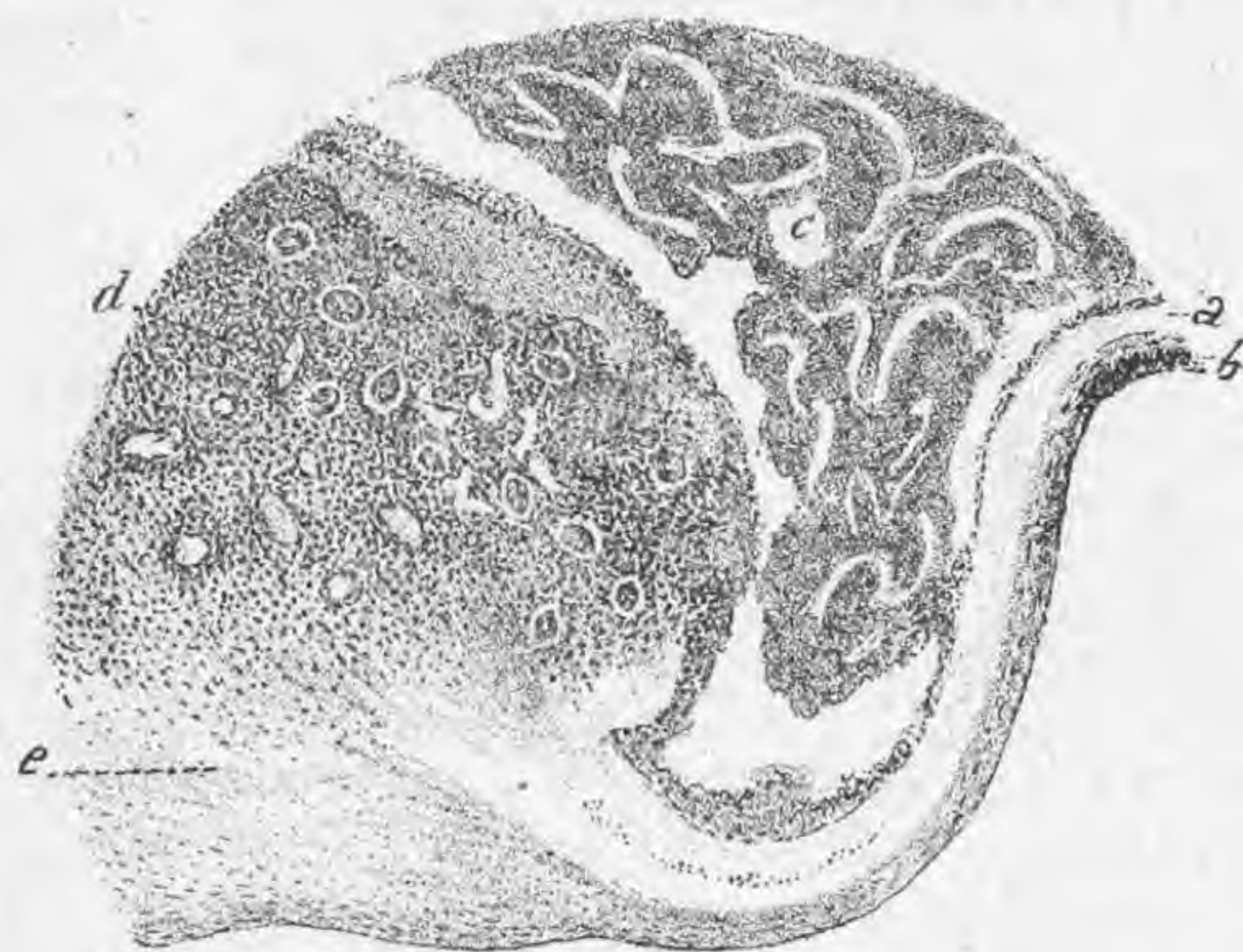



Fig. 1ª — Punto di rottura della ciste nel cavo pericardico.
a) Parete avventiziale cistica; b) Parete cardiaca; c) Contenuto cistico; d) Tramite di rottura formato da tessuto di granulazione con cellule giganti e frammenti di cuticula; e) Cotenna di saldamento pericardico.

sciata sulla parete cistica, che immette nell'interno dell'orecchietta: prima però che questa invaginazione verso l'interno si avveri, nell'ambito quindi ancora extracardiaco della ciste e più specialmente in corrispondenza del denso tessuto di neoformazione costituente la cotenna di saldamento pericardico, notasi come la capsula stessa reattiva sia considerevolmente inspessita e dissociata nelle sue primitive lamelle da un abbondantissimo tessuto di granulazione, che protude internamente nella cavità cistica con una serie di larghe gibbosità. In questo ricco tessuto di granulazione si rileva la presenza di numerose cellule giganti, uniche ed isolate o riunite in numero di tre o quattro a formare degli strani ed irregolari sincizii inglobanti nel loro interno frammenti ancora riconoscibili di cuticola parassitaria. Queste cellule giganti attraversano in serie lineare tutto lo spessore della capsula cistica così infiltrata, ma sono particolarmente numerose ed evidenti verso l'interno della ciste. Nelle larghe infossature esistenti fra i grossi mamelloni d'infiltrazione, sporgenti in questo punto verso la ciste parassitaria, si vedono pure abbondanti e più o meno alterati resti di cuticola echinococcica. (Vedi fig. 1ª).

Un altro fatto assai interessante che ci fu dato di apprezzare nettamente nei diversi tagli, fu quello dell'esistenza di molteplici cisti più piccole nelle adiacenze della grossa ciste sopra descritta. Esse sono di forma generalmente sferica o leggermente allungata, di grandezza varia: la più grossa, di forma accentuatamente ovale, misura tra i due poli il diametro di mm. 2 ½: le più sono piccolissime, non sorpassanti nel loro maggior diametro i 200-300 micromillimetri. Queste cisti si presentano in modo diverso

costituite; alcune — sono in genere le più grosse — presentano nell'interno di una spessa capsula avventizia una cuticola ancora nettamente riconoscibile al suo aspetto lamellare, ma ripetutamente ripiegata su sè stessa a formare una serie di festoni; la membrana germinale non esiste più, la cuticola così pieghettata sta immersa in una sostanza amorfa granulosa, accumulata specialmente sul fondo delle pliche e colorata intensamente ed uniformemente in bleu nerastro dall'emateina. La capsula avventizia è formata costantemente da uno spesso anello di connettivo fascicolato poverissimo di nuclei: all'esterno di essa focolai allungati o veri aloni più o meno incompleti di elementi di infiltrazione separano le lamelle più esterne di questo spesso anello connettivale dal tessuto circostante. Verso l'interno della ciste alla capsula avventizia si addossa intimamente uno strato più o meno spesso di grosse cellule allungate, a contorni indecisi, con prolungamenti filiformi e munite costantemente di uno o più nuclei grandi ellissoidali. Queste cellule sono in genere immerse in una sostanza granulosa, a granuli ora piccoli ora più grossi, fortemente rifrangenti, granuli che si trovano anche nell'interno degli elementi cellulari stessi. Talvolta queste cellule polinucleate non formano uno strato unico e continuo, ma si raggruppano in punti diversi della periferia interna della capsula avventiziale: in questi ammassi compatti i contorni cellulari si fanno sempre più incerti, più indecifrabili ed i nuclei si stipano gli uni contro gli altri tendendo ad ammassarsi nella parte centrale dell'accumulo cellulare.

In altre di queste cisti la cuticola è completamente divisa in una serie di frammenti e di residui che lasciano ancora incertamente riconoscere la loro primitiva struttura lamellare, immersi in una sostanza amorfa d'aspetto marcatamente caseoso, che non si colora più o si colora assai pallidamente in grigio sporco colla emateina. Contemporaneamente la ciste avventizia presentasi più inspessita, la infiltrazione pericista più accentuata e progrediente verso un tessuto tipico di granulazione, lo strato essudativo particolarmente ricco e costituente ormai dei grossi sincizii cellulari tendenti a circondare ed inglobare i frammenti degenerati della interna cuticola.

Altre cisti ancora — e sono in generale le più piccole — si presentano costituite, nell'interno di una evidente capsula reattiva, da una o da più enormi cellule giganti inglobanti o no nel loro corpo residui ancora riconoscibili di cuticola parassitaria. Queste cellule giganti riproducono caratteristicamente il tipo delle cellule da corpo straniero: il protoplasma omogeneo, non offrente la caratteristica granulosità delle cellule di Langhans, occupa la parte periferica ed ha contorni incerti, sfumati: qualche volta protude e si congiunge intimamente col corpo di altre cellule giganti vicine a mezzo di tozzi ed irregolari prolungamenti a loro volta ramificantisi. I nuclei non allungati, colorantisi diffusamente ed intensamente con l'emateina, o presentantisi invece pallidi, chiari, vescicolosi, stanno ammassati in grande quantità nella parte centrale della cellula e di qui si spingono più o meno numerosi nei tozzi prolungamenti protoplasmatici.

Alcune di queste cisti stanno vicinissime tra loro: altre si presentano esternamente fuse per un tratto più o meno esteso della loro capsula avventizia: altre presentano nello spessore di questa capsula delle prominenze, specie di gemmazioni, che nei tagli in serie vanno caratteristicamente strozzandosi nel punto di connessione colla parete madre e sono in questi punti di strozzamento esternamente circondate da ammassi più compatti di elementi di infiltrazione.

Riguardo ai rapporti che esse contraggono colla grossa ciste sopra descritta, alcune di esse si trovano abbastanza lontane da quella, altre vicinissime, altre invece intimamente fuse colle lamelle più esterne della spessa capsula avven-

tiziale della grossa ciste, altre infine comprese nello spessore stesso di questa capsula: quest'ultime si trovano quasi costantemente in quei punti dello spessore della capsula avventizia più riccamente invasi dalla infiltrazione parvicellulare o dal tipico tessuto di granulazione sopra descritto, e sono in genere rappresentate da cisti piccolissime, costituite, nell'interno di un esile anello fibrocellulare, da frammenti quasi informi di cuticola parassitaria, immersi in un ammasso di cellule polinucleate e di detrito amorfo granuloso, inglobati nell'interno delle caratteristiche cellule giganti sopra descritte. Le cisti distanziate dalla parete avventiziale della grossa ciste sono immerse in un tessuto in genere addensato, inspessito dalla proliferazione connettivale reattiva, estendentesi, come abbiamo detto, tutto intorno alla parete esterna della grossa ciste echinococcica: l'alone di infiltrazione, che esternamente le circoscrive più o meno completamente, è costituito da piccole cellule rotonde a scarso protoplasma, a nucleo picnotico intensamente colorato, e non vi si riscontrano frammisti elementi eosinofili: vasi neoformati, talvolta vere corone di amplie lacune vasali, stipate nel loro interno di globuli rossi, circondano o irradiano verso la capsula avventizia delle piccole cisti.

Quanto alla sede loro esse si trovano quasi tutte all'intorno o nello spessore della porzione extracardiaca della ciste ed occupano di preferenza il connettivo cellulo-adiposo interposto primitivamente fra pleura e pericardio, riempiente più specialmente la porzione postero-laterale del mediastino, ammassandosi in vere serie lineari negli angoli formati dall'incontro della porzione extracardiaca della ciste colla parete atriale.

Veniamo ora all'esame delle cisti sparse sulla faccia esterna del cuore. Carattere generale, costante, rilevato all'esame istologico di esse, si è quello di essere tutte in via di più o meno avanzata regressione e tutte annidate più o meno profondamente nelle amplie lacune linfatiche del tessuto sottopericardico.

Tagli molteplici condotti in serie in corrispondenza dell'ammasso ovalare in massima parte formato di sostanza caseosa e situato nello spessore della grossa placca di inspessimento della faccia anteriore del ventricolo sinistro, misero in evidenza come si tratti realmente di una vecchia ciste echinococcica quasi completamente necrotica, in cui, nel seno di un'abbondante sostanza caseosa che quasi completamente la riempie, sono rintracciabili ancora, specie alla periferia, brani e frammenti di cuticola. La capsula reattiva è assai spessa, costituita da un denso connettivo fascicolato, in alcuni punti lamellare, percorsa a diversa altezza del suo spessore da molteplici strie di infiltrazione. Gettoni e focolai di elementi parvicellulari, riunentisi ed intersecantisi molteplicemente fra loro, circondano all'esterno la capsula reattiva della ciste ed irradiano in tutti i sensi nel tessuto circostante. Essi sono composti in massima parte da cellule rotonde a nucleo picnotico, a scarso protoplasma: alcune però assumono una forma allungata e presentano protoplasma più abbondante e nucleo ampio, vescicolare. Fra essi sono sparse qua e là, in scarso numero però, cellule eosinofile.

Attraverso questa zona di infiltrazione la spessa capsula avventizia si perde in una larga zona di connettivo addensato, inspessito, proliferante, in alcuni punti coi caratteri istologici di connettivo assai giovane o di tessuto di granulazione, in altri con quelli di connettivo adulto sclerotico. Le lamelle più interne della capsula avventizia si perdono e si continuano direttamente in alcuni punti nella sostanza caseosa che riempie le ciste: nel seno di questa, specie verso la periferia, sono qua e là visibili cellule giganti.

Colla parte più profonda detta ciste giace direttamente sul muscolo cardiaco: gli strati più esterni di connettivo sclerotico costituenti la capsula avventizia si confondono direttamente col perimisio dei più grossi fasci mu-

scolari sottostanti. Questi appaiono nelle adiacenze immediate della ciste divisi ed allontanati tra loro da un connettivo più abbondante del normale, ricco di nuclei e riccamente percorso da vasi neoformati. Gettoni di vasi giovani irradiano, circondati dagli elementi di infiltrazione, nella esterna periferia della capsula avventiziale cistica.

Il nostro studio fu portato anche su tutta quella serie innumerevole di cisti assai piccole allogate nel tessuto cellulare lasso riempiente i solchi atrioventricolari. Esse si presentano tutte col carattere di cisti morte, carattere più o meno accentuato ma sempre nettamente rilevabile, anche dove la mortificazione era recente, dal ripiegamento molteplice a festoni della cuticola parassitaria, dalla scomparsa dello strato germinativo, dalla presenza nell' interno della ciste di una sostanza amorfa granulosa, dallo spessore rilevante della capsula avventiziale, raddoppiata internamente da uno strato abbondante essudativo cremoso. In tutte le cisti, esternamente alla capsula avventiziale cistica, furono rintracciati piccoli focolai di infiltrazione parvicellulare circoscritti ad un solo punto della periferia di essa o circondantela a mo' di alone più o meno incompleto. Qua e là intorno alla ciste avventizia anche delle cisti più piccole era visibile qualche raro elemento eosinofilo.

Le cisti asseriate, particolarmente sulla parete anteriore del ventricolo sinistro e lungo il setto interventricolare, si mostrarono di grandezza assai varia: le più grosse raggiungevano colla parte più profonda il tessuto muscolare cardiaco ed erano, lungo tutto il loro esterno contorno o in tratti speciali di esso, circondate da ammassi assai abbondanti di infiltrazione parvicellulare.

Le cisti in genere giacevano nel seno del connettivo cellulare lasso sottoepicardico, nei punti ove questo è più abbondante. Particolari assai interessanti riguardo alla localizzazione primitiva delle cisti misero in evidenza le più piccole di esse. Queste si mostrarono evidentemente annidate nelle amplie lacune linfatiche del tessuto sottoepicardico: i fascetti connettivi del tessuto reticolare, che queste lacune circoscrivono, si mostravano ancora del tutto conservati, continui, solo leggermente divaricati dalla piccola ciste.

Intorno alle cisti più grandi il connettivo sottoepicardico mostrava oltre ai suddescritti focolai di infiltrazione fatti evidenti ed accentuati di compressione e di inspessimento. Le lamelle esterne dell'anello sclerotico avventiziale si perdevano per lo più in un tipico tessuto di granulazione ricchissimo di vasi neoformati. Alcune di queste cisti più grosse contraevano, come abbiamo detto, colla loro parete più profonda rapporti col muscolo cardiaco sottostante. I fasci periferici di fibrocellule muscolari si mostravano in questi punti allontanati fortemente gli uni dagli altri mediante grossi setti di proliferazione connettivale: in alcuni punti singoli elementi fibrocellulari apparivano come serrati in veri e spessi anelli di connettivo. Alcune fibrocellule apparivano atrofiche, a contorni cellulari sfumati, a nucleo pallido e vescicolare, attorniato da ammassi irregolari di granuli di pigmento. La maggior parte però di queste fibrocellule, direttamente circostanti alla ciste ed immerse nel connettivo neoformato, apparivano perfettamente conservate, se si accettua una evidente ed abnorme ricchezza di granuli bruni di pigmento assiepati specialmente intorno al nucleo, ma sparsi anche meno abbondantemente in tutto il protoplasma circostante: questa condizione però, che ricerche opportune misero in evidenza essere uniformemente diffusa per tutto il muscolo cardiaco, non poteva manifestamente mettersi in diretta dipendenza della presenza della ciste.

Particolare attenzione fu portata sull'eventuale presenza, nelle adiacenze immediate delle cisti, di rami delle coronarie; e ci fu infatti dato colpire cisti più o meno voluminose ed in più o meno avanzato stadio di necrosi proprio a contatto quasi immediato di diramazioni molteplici della coronaria anteriore.

Questi tratti della parete vasale non ci mostrarono mai fatti anche lievi di endoarterite proliferante nè di degenerazione o di infiltrazione infiammatoria delle tuniche esterne. Inspessimenti nodulari o diffusi dell'intima, a carattere iperplastico elastico, e sede di fatti intensi di degenerazione grassa, furono bensì riscontrati qua e là nel decorso dei rami minori delle coronarie, ma in modo del tutto indipendente dalla presenza di cisti echinococciche, a testimoniare soltanto note diffuse e lievi di arteriosclerosi.

In molte di queste cisti era evidente il fatto della esogena produzione di alcune di esse: fatto di cui abbiamo già trovato traccie non dubbie a livello di alcune di quelle cisti che stanno intorno alla grossa ciste parassitaria, a livello sopratutto del cellulare mediastinico. Nel decorso infatti della

Fig. 2ª — Meccanismo di proliferazione esogena della ciste.

a) Frammenti ad ansa della cuticola; *b*) Sostanza granuiosa coagulata; *c*) Membrana avventizia della ciste; *d*) Gemmazione in via di formazione; *e*) Gemmazioue isolata ma ancora nello spessore della parete cistica; *f*) Cisti nepoti distaccate e immerse nel tessuto circostante, la prima con segmenti di cuticola ancora riconoscibili, la seconda con cellule giganti entro la cavità; *g*) Tessuto connettivo lasso ispessito e con vasi neoformati; *h*) Infiltrazione pericistica.

capsula avventiziale si notavano spesso dei grossi inspessimenti bottonciniformi, nel centro dei quali stavano evidentissime e piccolissime cisti figlie, che presentavano ancora, sebbene morte, tutti gli elementi necessarii per riconoscerle per tali. In tutta una serie di preparati fu potuto seguire un processo vero di gemmazione esterna della parete parassitaria nell' interno di grosse tasche formate dalla capsula avventizia ed il progressivo strozzamento di questa nel punto di connessione tra ciste madre e ciste figlia esterna. Questo strozzamento della capsula avventizia era sempre accompagnato dalla presenza di un cingolo più compatto di infiltrazione parvicellulare. Altre cisti piccolissime si trovarono vicinissime o a contatto di cisti più grosse o separate da queste mediante un focolaio di infiltrazione, che secondo ogni probabilità rappresentava il punto di strozzamento primitivo fra le due cisti. Un processo siffatto di gemmazione esogena in nessun punto risalta con tanta chiarezza di particolari come a livello di una ciste di medio volume situata ad immediato contatto della parete aortica, tanto che fu creduto opportuno prenderla a base dello unito disegno (fig. 2ª). E giacchè il discorso ci ha occasionalmente condotti

sulle cisti che infiltrano il lasso connettivo avvongente alla loro base i grossi tronchi arteriosi che emergono dal cuore, dirò subito che di esse qui non intendo occuparmi e per doppia ragione: e perchè, in sè stesse considerate, nulla esse presentano che nel comportamento loro le differenzî da quelle studiate nel tessuto sottoepicardico, e perchè poi — essenzialmente — considerate in rapporto alle eventuali modificazioni capaci di indurre nelle pareti vasali là dove queste giungono a compenetrare più o meno profondamente, formeranno oggetto di particolare studio per parte del dott. Moriani in una speciale sua pubblicazione.

Per terminare, aggiungerò che la maggior parte delle cisti situate nel cellulare sottoepicardico presentano una forma ovalare, che spesso diventa anche allungata e quasi fusiforme. Questo distendersi della ciste in una determinata direzione, come pure l'asseriamento di più cisti, in serie talvolta quasi lineare, avviene sempre, nel tessuto lasso sottoepicardico, nel senso parallelo alla superficie, nel senso cioè parallelo all'andamento dei fasci costitutivi della membrana, là dove manifestamente esse incontrano la minor resistenza.

(*Continua*).

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Sull'azione della strofantina

Ricerche sperimentali del dottor UMBERTO DEGANELLO,
docente di Patologia medica dimostrativa.

(*Continuazione e fine, v. fasc. prec.*)

ESPERIENZA II. — 8 maggio 1907.

Cagna lupetto di kg. 11 ½; viene curarizzata con gm. 0.12 del farmaco. Registrazione della pressione come nell'esperienza precedente.

ESPERIENZA II.

Tempo	Numero delle pulsazioni al 1' (in cifre assolute)	Numero delle pulsazioni al 1', in cifre proporzionali [supposto il numero iniziale delle pulsazioni (63) = 100]	Comportamento della pressione arteriosa	Qualità delle oscillazioni pulsatorie della pressione
h. 5.45'	63	100	Le oscillazioni pulsatorie si elevano, colla loro sommità, di mm. 17 sopra lo zero	Escursioni ritmiche, eguali, ampie 3 mm.
46'	Si inietta 1 mgr. di strofantina nella vena femorale sinistra (1ª iniezione).			
47'	42	66.66	Dette oscillazioni si elevano progressivamente a 19-20 mm. sopra lo zero	Le escursioni si fanno progressivamente più ampie sino ad un maximum di 7 mm. Formazione di gruppi quadri- e trigemini.
48'	45	71	Indi progressivamente si abbassano.	Le escursioni si fanno progressivamente meno ampie (fino a 3 mm.); scompare l'alloritmia.
49'	54	85		
50'	57	90		

Segue ESPERIENZA II.

Tempo	Numero delle pulsazioni al 1' (in cifre assolute)	Numero delle pulsazioni al 1', in cifre proporzionali [supposto il numero iniziale delle pulsazioni (63) = 10)	Comportamento della pressione arteriosa	Qualità delle oscillazioni pulsatorie della presente
51'	Recisione bilaterale del vago.			
55'	168	supposto: 168 = 100	La pressione diminuisce.	Escursioni ritmiche, eguali, ampie 1 mm. Per un brevissimo tratto (1') pulsazioni bigemine.
56'	Si inietta 1 mgr. di strofantina nella vena femorale sinistra (2ª iniezione).			
57'	162	96	Aumento progressivo della pressione.	Le escursioni si fanno alquanto più ampie (2 mm.) e assumono un ritmo schiettamente bigemino.
59'	156	92		
h. 6. 1'	138	82		

Riassunto. — Un mgr. di strofantina introdotto nelle vene di questo animale (del peso di kg. 11 ½) spiegò il massimo rallentamento dei battiti cardiaci (riducendoli esattamente di $^1/_3$) dopo 1' dalla sua introduzione. In questo frattempo le escursioni pulsatorie aumentano progressivamente d'ampiezza e assumono un ritmo quadri- e tri-gemino. Contemporaneamente aumenta anche la pressione arteriosa. Il *massimo* rallentamento durò non oltre 1', perchè già dopo 2' dall'iniezione la frequenza del polso è leggermente aumentata e l'aumento di essa continua progressivamente in modo che dopo 4' dall'iniezione la frequenza ha quasi raggiunto il valore iniziale, dal quale differisce ancora nel rapporto di 100 : 90.

Durante quest'ultima fase, le escursioni pulsatorie ritornano gradatamente alla loro ampiezza iniziale e al loro ritmo normale.

Dopo 5' dall'iniezione di strofantina (quando, cioè, l'azione di essa era, presumibilmente, scomparsa) si recidono i vaghi e il numero delle pulsazioni sale tosto da 57 a 168 al 1': in queste condizioni si inietta 1 mmgr. di strofantina [IIª iniezione] e dopo 1'-3' la frequenza si riduce a 162-156, indi (dopo 5') a 138, ottenendosi così un rallentamento (supposto 168 = 100) nel rapporto di 100 : 82. Durante quest'ultima fase (del rallentamento) le escursioni si fanno alquanto più ampie di quello che erano subito dopo la recisione del vago, e assumono spesso un ritmo schiettamente bigemino : anche la pressione andò aumentando.

In questo caso (cane curarizzato del peso di kg. 11 ½) la prima iniezione intravenosa di 1 mmgr. di strofantina, eseguita 5' avanti la recisione bilaterale del vago, non impedì punto il notevole acceleramento del polso che consegue di norma al taglio di questo nervo. (E' da notare, però, che l'effetto (almeno l'effetto appariscente) della prima iniezione di strofantina già dopo 4' era quasi del tutto scomparso, inquantochè la frequenza del polso distava da quella iniziale nel rapporto di 100 : 90).

La seconda iniezione di 1 mgr. di strofantina fece diminuire, nonostante fossero recisi i vaghi, la frequenza del polso nel rapporto di 100 : 82.

ESPERIENZA III. 29 aprile 1907. — Cane lupetto di kgr. 13; viene curarizzato con gm. 0.15 del farmaco. Registrazione della pressione come nelle esperienze precedenti.

ESPERIENZA III.

Tempo	Numero delle pulsazioni al 1' (in cifre assolute)	Numero delle pulsazioni al 1' in cifre proporzionali [supposto il numero iniziale delle pulsazioni (69) = 100]	Comportamento della pressione arteriosa	Qualità delle oscillazioni pulsatorie della pressione
h. 4.35'	69	100	Le oscillazioni pulsatorie si elevano colla loro sommità di mm. 21 sopra lo zero	Escursioni ritmiche, eguali, ampie 2 mm.
36'	Si inietta 1 mgr. di strofantina nella vena femorale sinistra (1ª iniezione).			
37'	63	91	Dette oscillazioni si elevano progressivamente fino a 29 mm. sopra lo zero. Indi si abbassano gradatamente sino al livello iniziale	Le escursioni si fanno progressivamente più ampie fino a mm. 3.5, e formano dei gruppi tri- e quadri-gemini.
38'	54	78		
39'	51	74		
40'	54	78		Diminuisce gradatamente la loro ampiezza fino a raggiungere l'ampiezza iniziale.
42'	Recisione bilaterale del vago.			
h. 5.—	120	174	La pressione si abbassa.	Escursioni ritmiche, eguali, piccole (mm. 0.5).
1'	Si inietta mgr. 0.50 di strofantina nella vena femorale sinistra (2ª iniezione).			
3'	120	174	Pressione invariata.	Escursioni ritmiche, eguali, piccole (mm. 0.5)
4'	120	174		

Riassunto. — Anche in questo caso 1 mgr. di strofantina (introdotto nelle vene di un cane del peso di kg. 13) spiegò la sua azione sul cuore dopo 1' dalla sua somministrazione. Il massimo rallentamento dei battiti cardiaci (che vennero ridotti di $^1/_4$) fu ottenuto dopo 3' e anche in questo caso durò non oltre 1'. Già dopo 4' l'azione del farmaco comincia a dileguarsi. Durante il periodo del rallentamento le escursioni pulsatorie si fanno alloritmiche formando dei gruppi tri- e quadri-gemini; per riguardo agli altri caratteri esse si comportano, nelle diverse fasi d'azione del farmaco, come per le esperienze precedenti. Altrettanto dicasi della pressione.

Dopo 6' dall'iniezione di strofantina si recidono i vaghi e la frequenza del polso aumenta nel rapporto di 100 : 174 (in confronto della iniziale). Una successiva iniezione di mmgr. 0.50 di strofantina lascia immutata la frequenza e gli altri caratteri delle oscillazioni pulsatorie.

Anche in questo caso adunque (cane curarizzato di kgr. 13), come nell'esperienza 2ª, una prima iniezione intravenosa di 1 mmgr. di strofantina praticata 6′ avanti la recisione bilaterale del vago non impedì il notevole acceleramento, che consegue di norma al taglio dei vaghi. Si noti però, che — come abbiamo visto — già dopo 6′ (esperienza 1ª) e anche dopo 4′ (esperienza 2ª) dalla prima iniezione di 1 mmgr. di strofantina l'effetto (almeno l'effetto appariscente) di essa è quasi completamente cessato.

Ma questa volta, in contraddizione colla precedente esperienza, una seconda iniezione (a vaghi recisi) di mgr. 0.50 di strofantina lasciò immodificata, come sopra fu detto, la notevole frequenza del polso. Sarebbe quindi legittimo concludere che la strofantina non agì, in questo caso, perchè i vaghi erano recisi. Ricordando però i risultati delle due esperienze precedenti sorge il dubbio che qui sia mancata l'azione diretta della strofantina sul cuore, per motivo della dose insufficiente che fu adoperata (mgr. 0.50 di strofantina in un cane di kg. 13). Questo nostro dubbio si appoggia anche ai risultati dell'esperienza 4ª: quivi, in un cane a vaghi integri, di kg. 6, una prima iniezione di mgr. 0.25 di strofantina fece diminuire il numero delle pulsazioni da 186 a 162, cioè nel rapporto di 100 : 87 (massimo rallentamento), e una seconda iniezione di mgr. 0.25 di strofantina fece diminuire (nel cane a vaghi integri della esperienza 4ª, che pesava meno della ½ del cane che ci servì per questa esperienza) il numero delle pulsazioni da 174 a 168, cioè in maniera appena sensibile e nel rapporto di 100 : 96 per la durata di soli 60″.

Ad ogni modo, anche prescindendo da questa interpretazione del fenomeno, i risultati diversi delle mie esperienze si accordano con quelli di Popper (12) che in un cane ottenne (per azione della strofantina) rallentamento a vaghi recisi, e in un altro (colle stesse condizioni) non l'ottenne, e pure si accordano i miei risultati — per quanto può sussistere il confronto — colle esperienze di Gottlieb e Magnus (14) che sul cuore isolato di mammiferi (gatto) ora ottennero acceleramento, ora rallentamento, ed ora nessuna modificazione nella frequenza dei battiti cardiaci per effetto della strofantina. I risultati diversi delle due ultime mie esperienze circa gli effetti della strofantina a vaghi recisi, spiegano come alcuni autori siano stati legittimati dalle loro ricerche a fare risiedere l'azione della strofantina soltanto nel cuore ed altri a farla risiedere soltanto nel centro inibitore cardiaco del vago. Molto probabilmente l'azione rallentatrice di tale farmaco risiede [al pari dell'azione rallentatrice della digitale (Schmiedeberg (17), Stefani (22)), al cui gruppo anche la strofantina appartiene] e nel cuore e nel centro del vago: in alcuni casi, per circostanze a noi ignote, prevale (con effetto *per lo più* inibitore) la prima, in altri casi la seconda. Una spiegazione di questo diverso comportamento del farmaco — avuto riguardo alla sua sede d'azione — in animali della stessa specie, per quanto mi consta, non esiste: senza ricorrere alle proprietà chimiche e farmacologiche diverse di strofantine aventi diversa provenienza [di cui si è occupato il Santesson (16)] mi limito a ricordare, in proposito, che lo Schmiedeberg (17), per ciò che riguarda il cuore di rana, attribuisce una qualche importanza alle condizioni generali dell'individuo, a quelle speciali (di nutrizione, ecc.) del cuore, dei centri nervosi, e alle condizioni speciali dei singoli esperimenti.

Esperienza IV. — 6 aprile 1907.

Cane lupetto di kg. 6; viene curarizzato con grm. 0.07 del farmaco. Registrazione della pressione come nelle esperienze precedenti.

Esperienza IV.

Tempo	Numero delle pulsazioni al 1′ (in cifre assolute)	Numero delle pulsazioni al 1′, in cifre proporzionali [supposto il numero iniziale delle pulsazioni (186) = 100]		Comportamento della pressione arteriosa	Qualità delle oscillazioni pulsatorie della pressione
h. 3.45′	186	100		Le oscillazioni pulsatorie si elevano colla loro sommità di mm. 20 sopra lo zero	Escursioni ritmiche, eguali, ampie 1 mm.
46′	186	100			
47′	Si inietta mgr. 0.25 di strofantina nella vena femorale sinistra (1ª iniezione).				
48′30″	168	90		Dette oscillazioni si elevano progressivamente fino a 23 mm. sopra lo zero	Le escursioni conservano gli stessi caratteri che avevano prima dell'iniezione di strofantina.
49′	162	87			
49′40″	174	93			
50′	Si inietta mgr. 0.25 di strofantina nella vena femorale sinistra (2ª iniezione)				
			Supposto 174 = 100		
51′	174	93	100	Lieve aumento della pressione	Come sopra.
52′	168	90	96		
52′40″	198	106	113		

Riassunto. — In questo caso (cane curarizzato del peso di kg. 6) mgr. 0.25 di strofantina provocarono il massimo rallentamento (100 : 87) dei battiti cardiaci 2′ dopo l'iniezione; ma già dopo 2′ 40″ dall'iniezione la frequenza cominciava ad aumentare avvicinandosi sempre più a quella iniziale, da cui differiva nel rapporto di 100 : 93.

Il massimo rallentamento del polso è rappresentato dal rapporto 100 : 87, inferiore a quello ottenuto nelle tre esperienze precedenti: tale rallentamento fu qui meno intenso in causa, forse, della dose minore di farmaco somministrata.

Una successiva iniezione di mgr. 0.25 di strofantina fece nuovamente e lievemente diminuire la frequenza da 174 pulsazioni al 1′ a 168 (per non oltre 60″) e subito poi aumentare fino a 198, superando così di 12 la frequenza iniziale, rappresentata da 186 pulsazioni al 1′. Trattandosi, però, di differenze così lievi ci sembra difficile stabilire se, e in quale misura, esse sieno addebitabili all'azione del farmaco.

La pressione media arteriosa aumentò leggermente durante il periodo di rallentamento, e le escursioni pulsatorie della medesima si mantennero sempre ritmiche ed eguali per ampiezza.

ESPERIENZA V. — 18 aprile 1907.
Cane lupetto di kg. 8 ½; viene curarizzato con grm. 0.10 di farmaco. Registrazione della pressione come nelle esperienze precedenti.

ESPERIENZA V.

Tempo	Numero delle pulsazioni al 1' (in cifre assolute)	Numero delle pulsazioni al 1' in cifre proporzionali [supposto il numero iniziale delle pulsazioni (84) = 100]	Comportamento della pressione arteriosa	Qualità delle oscillazioni pulsatorie della pressione
h. 3.55'	84	100	Le oscillazioni pulsatorie si elevano colla loro sommità di mm. 17 sopra lo zero	Escursioni ritmiche, eguali, ampie 6 mm.
56'	84	100		
57'	Si inietta mgr. 0.75 di strofantina nella vena femorale sinistra (1ª iniezione).			
58'	90	107	Lieve aumento della pressione.	Nei tratti in cui sono più frequenti, le escursioni diminuiscono di ampiezza (fino a mm. 2) e descrivono una linea rapidamente ascendente, per poi trasformarsi improvvisamente in escursioni più ampie (mm. 7-8), un po' meno frequenti e descriventi una linea lentamente discendente.
h. 4.00	87	103		
1'	Si inietta mgr. 0.50 di strofantina nella vena femorale sinistra (2ª iniezione)			
2'	90	107		
4'	103	122.6		
5'	102	121.4		

Riassunto (v. fig. 6-7). — In questo caso (cane curarizzato del peso di kg. 8 ½) mgr. 0.75 di strofantina provocarono, dopo 1' dall'iniezione, un lieve aumento di frequenza del polso, nel rapporto di 100 : 107, che già dopo 3' (dall'iniezione) era ridotto a 100 : 103. Una successiva iniezione di mgr. 0.50 di strofantina fece nuovamente aumentare la frequenza fino a un massimo di 100 : 122, che fu ottenuto dopo 3' dalla seconda iniezione; indi il numero dei battiti cominciò a diminuire progressivamente.
Le escursioni pulsatorie della pressione durante i periodi di acceleramento si facevano meno ampie e la pressione leggermente aumentava.

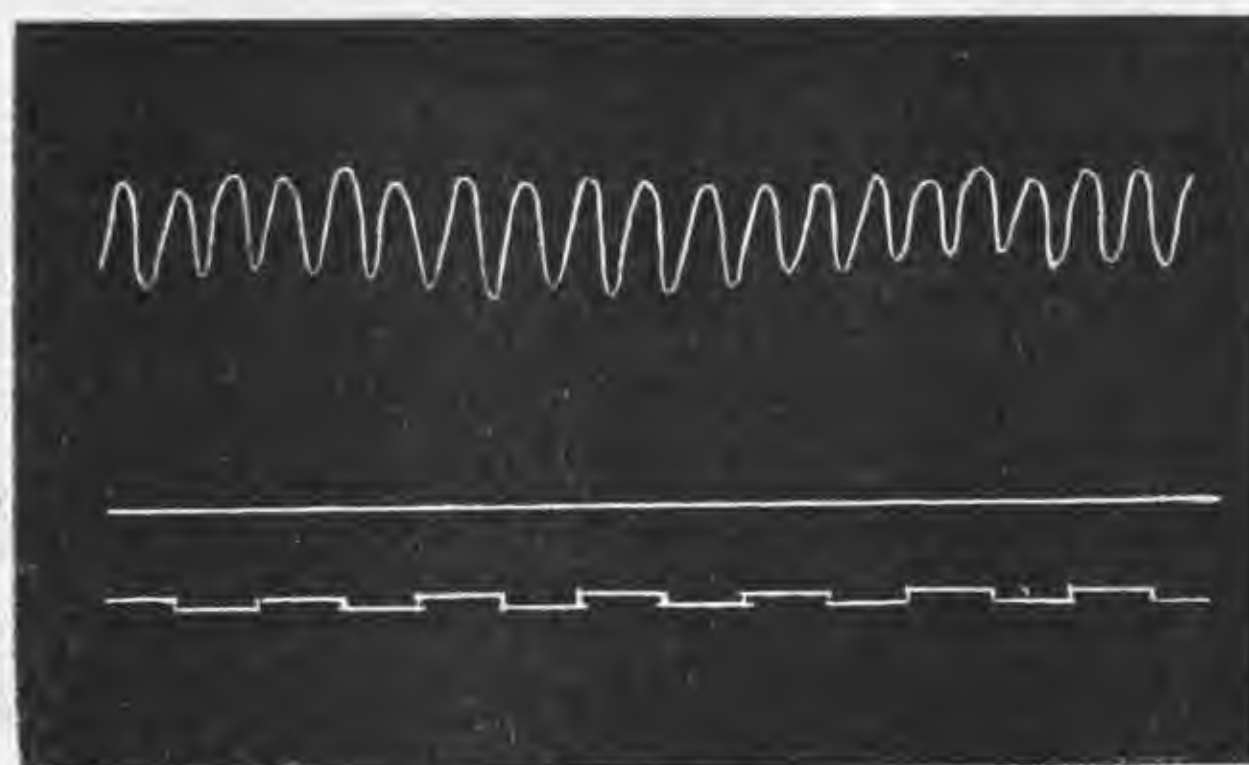



FIG. 6. — Cane curarizzato — a vaghi integri — del peso di kg. 8 ½ (Esp. V, 18. IV. 1907). Prima di somministrare la strofantina. Pulsazioni 84 al 1'.

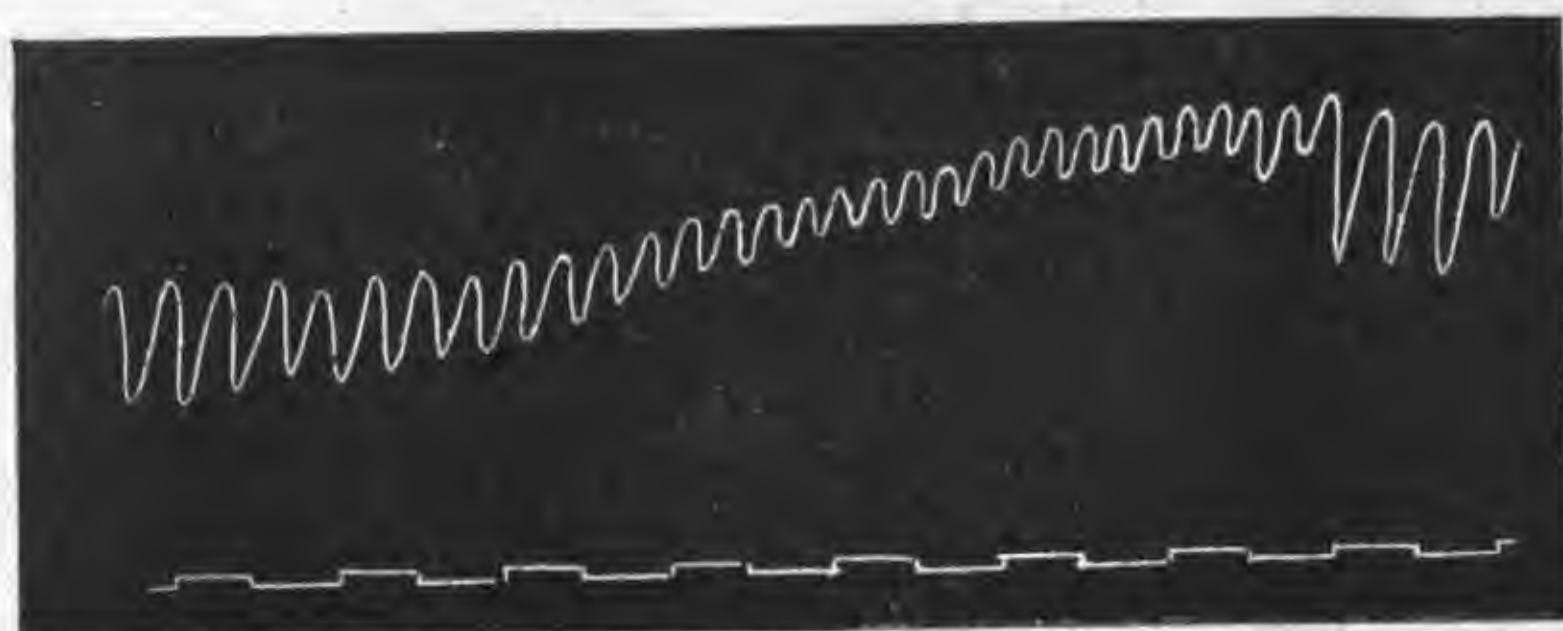



FIG. 7. — 3' dopo la seconda iniezione intravenosa di mg. 0,50 di strofantina (lo stesso cane, a vaghi integri, della fig. 6). Aumento di frequenza dei battiti cardiaci (103 al 1').

In questo caso, dunque, a differenza di quanto si ottenne nelle precedenti esperienze, la strofantina provocò un aumento di frequenza, anzichè un rallentamento, dei battiti cardiaci. A me sembra che ciò sia l'effetto (sia pur raro, eccezionale) della strofantina stessa anzichè di semplice accidentalità, cioè di semplici oscillazioni della frequenza entro limiti normali indipendentemente dall'azione del farmaco, per le seguenti ragioni: sia perchè la dose iniettata fu (in proporzione al peso dell'animale) press'a poco eguale a quella somministrata nelle prime esperienze ove si mostrò evidentemente efficace, sia per la perfetta corrispondenza esistente fra le diverse, graduali modificazioni della frequenza e i singoli tempuscoli successivi alle due iniezioni di strofantina, sia, infine, perchè l'effetto ottenuto era di una certa evidenza (essendovi stato un aumento di frequenza nel rapporto di 100 : 122).

Per quanto mi consta, un simile risultato non fu mai osservato dagli autori che sperimentarono sui mammiferi (*) e trova riscontro soltanto nelle già accennate esperienze di Gottlieb e Magnus (14) sul cuore isolato del gatto, ove fu notato, spesso, aumento di frequenza dei battiti per effetto della strofantina.

(*) L'aumento di frequenza del polso da me ottenuto in questo caso mi sembra ben diverso, pel suo significato, da quello che ottennero il LIAGRE (19) e il Popper (12) nei loro esperimenti. Anzitutto è bene notare che il LIAGRE chiama *stadio di acceleramento* quello che succede allo *stadio di rallentamento*, il quale si manifesta come effetto primo della strofantina: ora è naturale che al rallentamento succeda, man mano che dilegua l'azione del farmaco, un progressivo aumento della frequenza fin che si arriva alla frequenza iniziale che — talvolta — nelle esperienze di LIAGRE (come anche in una delle mie: v. esp. 4ª) fu superata dopo l'azione del farmaco. Nel mio caso, però, l'aumento di frequenza in confronto a quella iniziale fu ottenuto nei primi istanti di azione del farmaco e senza che fosse preceduto (come accadde in alcune esperienze del LIAGRE e in una delle mie: v. esp. 4ª) da alcun cenno di rallentamento.

Il POPPER, come fu già sopra ricordato, ottenne in due esperienze (Esper. VI e X dell'A.) un passeggero aumento della frequenza del polso seguìto subito da rallentamento; ma analizzando i risultati del POPPER si rileva facilmente che essi pure sono ben diversi da quelli ottenuti in questa mia esperienza. Infatti l'aumento di frequenza fu notato dal POPPER in un solo tempo, cioè 1' dopo l'iniezione intravenosa di strofantina, mentre nei tempi successivi venne da lui notato un progressivo rallentamento in confronto alla frequenza iniziale; inoltre, una 2ª iniezione del farmaco nei due cani di POPPER produsse costantemente rallentamento anzichè aumento di frequenza, quale si verificò nel mio caso.

Tenendo presenti queste esperienze, senza pretendere di spiegare il risultato eccezionale da me ottenuto, si potrebbe ammettere che in questo caso la strofantina abbia esercitato prevalentemente la sua azione diretta sul cuore stimolando ivi, almeno prevalentemente, gli organi eccitatori del muscolo cardiaco (o paralizzando gli organi inibitori intracardiaci?).

A questo proposito ricorderò le ricerche dello Stefani con Vasoin (25) e quelle del Pari (26), colle quali fu dimostrato che alcune sostanze (stricnina, adrenalina) agendo localmente sui vasi sanguigni in soluzione concentrata determinano costrizione vasale, mentre in soluzione diluita determinano dilatazione vasale per un'azione locale espansoria sulle fibre muscolari liscie.

Dalle esperienze di Pari (26), inoltre, risulta che la stessa dose che ha azione vaso-dilatatrice in un individuo può essere ancora abbastanza concentrata per produrre vaso-costrizione in un altro.

Mi sembra che simili fatti, oltre a rendere ragione dei risultati opposti cui giunsero gli autori che studiarono l'azione della strofantina sui vasi sanguigni (v. sopra), indichino anche la possibilità di un'azione (diretta) acceleratrice o rallentatrice dei movimenti cardiaci a seconda della dose di strofantina che fu impiegata.

Prima di concludere faccio rilevare che nelle tre prime esperienze il numero iniziale dei battiti cardiaci (prima della somministrazione di strofantina) sta al numero dei battiti verificatosi durante il periodo del massimo rallentamento strofantinico nei semplici rapporti rispettivi di 2 : 1, di 3 : 2, di 4 : 3. La precisione e la semplicità di questi rapporti, anzichè ad un fatto accidentale, fa pensare alle ricerche di von Kries (11) il quale, riscaldando opportunamente il seno e l'orecchietta del cuore di rana e raffreddando, nello stesso tempo, il solco atrio-ventricolare, trovò — nelle diverse esperienze — che il numero delle pulsazioni atriali stava al numero delle pulsazioni ventricolari nei rapporti di 2 : 1, di 4 : 1, di 8 : 1, di 16 : 1 (attività poliritmica del cuore); in qualche caso il von Kries trovò che detto rapporto era anche di 3 : 1, di 5 : 1.

Mentre, adunque, in queste esperienze di von Kries il numero dei battiti ventricolari *era ridotto* (per effetto della temperatura) *a* $^1/_2$ (talvolta a $^1/_3$), a $^1/_4$, a $^1/_8$, a $^1/_{16}$, in confronto del numero dei battiti atriali, nei miei esperimenti il numero dei battiti cardiaci (durante il periodo del massimo rallentamento strofantinico) *era ridotto di* $^1/_2$, di $^1/_3$, di $^1/_4$, in confronto del numero iniziale dei battiti stessi.

Io mi permetto solamente di mettere qui in raffronto queste due serie di rapporti, rammentando che il von Kries (11) attribuisce il fenomeno, osservato nei suoi esperimenti, a effetti batmotropi e dromotropi negativi e fornisce di esso una ingegnosa spiegazione, alla quale ho altrove (27) accennato.

Conclusioni.

1° In un cane (del peso di Kg. 10) la recisione bilaterale del vago eseguita 4 minuti dopo la iniezione intravenosa di 1 mgr. di strofantina non soppresse il rallentamento del polso, la cui frequenza si mantenne inferiore, per qualche minuto, a quella iniziale nel rapporto di 100 : 80.

2° L'iniezione di 1 mgr. di strofantina in un cane a vaghi recisi (del peso di kg. 11 ½) fece diminuire la frequenza del polso nel rapporto di 100 : 82.

3° L'iniezione di mgr. 0. 50 di strofantina in un cane a vaghi recisi (del peso di kg. 13) lasciò immodificata la notevole frequenza del polso, il quale — prima della recisione dei vaghi — aveva subìto un manifesto rallentamento per effetto di una antecedente iniezione di strofantina (mgr. 1).

A. — In base a questi miei risultati e a quelli degli autori che mi precedettero, devesi ammettere che l'azione rallentatrice della strofantina risiede (al pari dell'azione rallentatrice della digitale, al cui gruppo anche la strofantina appartiene) e nel cuore e nel centro inibitore cardiaco del vago. In alcuni casi, per circostanze a noi ignote, prevale (con effetto, per lo, più inibitore - v. sotto) l'azione diretta sul cuore, in altri casi prevale l'azione sul centro del vago.

Senza pretendere di spiegare questo diverso comportamento del farmaco — avuto riguardo alla sua sede d'azione — mi sembra che il medesimo dia ragione delle opinioni opposte professate da alcuni sperimentatori circa la sede d'azione della strofantina.

4° La pressione media arteriosa fu, si può dire, in ragione inversa della frequenza del polso.

5° Anche l'ampiezza delle escursioni pulsatorie della pressione fu, generalmente, in ragione inversa della frequenza del polso.

6° Il ritmo del polso si modificò, talvolta, durante il periodo di massimo rallentamento dando luogo a gruppi tri- e quadri-gemini: in seguito al taglio dei vaghi, mentre perdurava l'azione del farmaco, si ottenne spesso un bigeminismo puro.

7° In tutte le mie esperienze l'azione della strofantina cominciò a manifestarsi non oltre 1′ dall'avvenuta iniezione.

8° Il massimo rallentamento del polso si verificò 1′-2′-3′ dopo l'iniezione del farmaco (cioè: una volta dopo 1′, due volte dopo 2′, una volta dopo 3′ dall'avvenuta iniezione).

Il periodo di massimo rallentamento durò, in ogni caso, non oltre 60″ e ad esso succedette un periodo di progressivo acceleramento, per cui la frequenza del polso andò gradatamente avvicinandosi a quella iniziale nel seguente modo: dopo 6′ (esperienza 1ª), dopo 4′ (esperienza 2ª e 3ª), dopo 2′40″ (esperienza 4ª) dall'avvenuta iniezione di strofantina, la frequenza ridotta del polso stava a quella iniziale rispettivamente come 88 : 100, come 90 : 100, come 78 : 100, come 93 : 100.

9° Nelle tre prime esperienze, in cui si mostrò piuttosto energica l'azione della

strofantina, il numero iniziale dei battiti cardiaci (prima della somministrazione del farmaco) stava al numero dei battiti verificatosi durante il periodo del massimo rallentamento strofantinico, rispettivamente, nei semplici rapporti di 2 : 1, di 3 : 2, di 4 : 3.

10° In un cane a vaghi integri la strofantina produsse aumento di frequenza (anzichè rallentamento) del polso.

Per le ragioni accennate più sopra si può ammettere che in questo caso (a quanto sembra, eccezionale) la strofantina abbia esercitato prevalentemente la sua azione diretta sul cuore stimolando ivi, almeno prevalentemente, l'apparecchio eccitatore del ritmo cardiaco (o paralizzando l'apparecchio inibitore - intracardiaco - di detto ritmo ?).

B. — Quindi l'*azione diretta* sul cuore, della strofantina, sarebbe duplice: rallentante e accelerante.

Circa il meccanismo di queste due azioni diverse (messe bene in evidenza dalle ricerche di Gottlieb e Magnus (14) sul cuore isolato del gatto), nulla sappiamo di positivo.

Mi esonero dall'esporre qui quelle considerazioni d'indole clinico-terapica che — sulla base dei suddetti risultati sperimentali — si potrebbero fare, perchè delle medesime mi occuperò espressamente in altro lavoro ove sarà trattata la parte clinica dell'argomento.

Roma, settembre 1907.

BIBLIOGRAFIA.

1. FRASER Th. R. « Proceedings of the Royal Society of Edinburg » e « Journal of Anatomy a. Physiologie » 1870, cit. da FRASER (2).
2. ID. *The action and uses of Digitalis and its substitutes, with special reference to Strophantus (Hispidus?).* The British medic. Journal, 1885, p. 904-910.
3. ID. *Note on Tincture of Strophantus.* The British medical Journal, 1887, p. 151-152.
4. POLAILLON et CARVILLE. *Etude physiologique sur les effets toxiques de l'ince ou poison des Pahouins.* Archives de physiol. et pathol. 1872, pag. 697.
5. PASCHKIS u. ZERNER. Medicinische Jahrbücher, VIII Heft. Wien, 1887 [cit da POPPER (12)].
6. LANGGAARD. Therapeutische Monatshefte, Maiheft, 1887.
7. GERMAIN SÉE et GLEY, cit. da LIAGRE (19).
8. RUMMO G. e FERRANNINI A. *Semiologia e patogenesi delle aritmie. Ricerche di fisiopatologia sperimentale.* Napoli, De Angelis, 1887.
9. ID. *Azione biologica comparata dei farmaci cardiaci e azione terapeutica dello strofanto e della strofantina.* Estr. dalla « Riforma Medica » luglio-agosto, 1888.
10. DELSAUX E. *Note sur l'action physiologique et sur l'action thérapeutique du Strophantus Hispidus.* Corné-Germon, Bruxelles, 1888 [cit. da LIAGRE (19)].
11. v. KRIES J. *Ueber eine Art polyrhythmischer Herzthätigeit.* Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1902. Physiol. Abth., S. 477-491.
12. POPPER J. *Ueber die physiologische Wirkung des Strophantins.* Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16, S. 97-127, 1889.

13. Hédon E. et Arrous J. *Nouvelles méthodes pour l'isolement du coeur des mammifères et expériences diverses sur le coeur isolé* (Lab. de Physiol. de Montpellier). Archives intern. de Pharmacodynamie et de Thér., vol. VI, pag. 121-147, 1899.

14. Gottlieb R. u. Magnus R. *Digitalis und Herzarbeit nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen.* Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 30-63, 1904.

15. Cushny A. Journal of experimental medicine, 1897, vol. II, pag. 233-299, cit. da Santesson C. G. *Einige Versuche über die Wirkung des Coffeïns auf das Herz des Kaninchens,* etc., Skandinav. Archiv f. Physiol. Bd. 12, S. 291-293, 1901.

16. Santesson C. G. *Einige Bemerkungen über die Wirkungsintensität der Semina und der Tinctura Strophanthi aus schwedischen Apotheken.* Skandinav. Archiv f. Physiol. Bd. 17, S. 389-413, 1905.

17. Schmiedeberg O. Grundriss der Pharmakologie, 4 Aufl. Leipzig, Vogel, 1902. S. 225-241.

18. Kochmann M. *Beitrag zur Wirkung einiger Körper der Digitalisgruppe auf den N. vagus.* Archives int. de Pharmacodyn. et de Thérapie. Vol. XVI, pag. 221-244, 1906.

19. Liagre Ch. *Action de la teinture du strophantus et de la strophantine sur le rythme du coeur.* Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. T. 8, pag. 988-1002, 1906.

20. Benedicenti A. *Ueber die Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe bei exocardialer Application.* Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 360-367, 1902.

21. Baldoni A. *Ueber die Reizungen und Vergiftungen an der Aussenfläche des Säugetierherzens.* Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 52, S. 205-219, 1905.

22. Stefani A. e Gallerani G. *Contribuzione farmacologica alla dottrina dell'attività della diastole.* Archivio per le Scienze mediche, vol. XIV, pag. 219-241, 1890.

23. Gottlieb R. u. Magnus R. *Ueber die Gefässwirkung der Körper der Digitalisgruppe.* Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 47, S. 135-163, 1902.

24. Thomson. In. Diss. Dorpat, 1887, cit. da Gottlieb u. Magnus (23).

25. Stefani A. e Vasoin B. *Azione locale della stricnina sui vasi sanguigni.* Atti del R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti. Tomo LXI, p. II, pag. 725 e segg., 1902.

26. Pari G. A. *Azione locale dell'adrenalina sulle pareti dei vasi ed azione delle minime dosi di adrenalina sulla pressione del sangue.* Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini. Vol. IV, 1905. Estr. pag. 15-16.

27. Deganello U. — *Sopra un caso di tachicardia parossistica essenziale. Contributo clinico alla fisiopatologia e alla genesi delle tachicardie.* Il Policlinico, Sez. med.. 1908.

L. Pozzi, resp.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

Anno XVI. Roma, febbraio 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DI FIRENZE
diretta dal Prof. P. GROCCO

Contributo allo studio della lipemia e lipoidemia diabetiche

per i dottori CESARE FRUGONI, assistente, e GUIDO MARCHETTI, aiuto (1).

Abbiamo osservato e fatto oggetto di studio un caso di lipemia con lipoidemia diabetica straordinariamente intensa e di sì alto grado quale nella medica letteratura non trova riscontro; per la rarità e l'importanza dell'osservazione, per gli interessanti reperti ottenuti dalle indagini chimiche ed istopatologiche eseguite e le varie deduzioni che nei riguardi patogenetici, clinici e critici se ne possono trarre, stimiamo opportuno di esporre i nostri risultati, adottando fin d'ora anche la denominazione — già avanzata del resto da Klemperer ed Umber — di « lipoidemia » da unirsi a quella di lipemia, in considerazione della forte percentuale di colesterina e di lecitina riscontrata nel nostro ed in analoghi casi.

I dati che in proposito fornisce la letteratura sono relativamente scarsi, chè punto frequenti a riscontrarsi sono i casi di lipemia diabetica di alto grado e questi allora, per lo più, sogliono stabilirsi rapidamente ed in rapporto con l'insorgere di un coma terminale che rende difficili, di breve durata e di solito incomplete l'analisi e l'osservazione e inattuabile poi quel complesso di ricerche che in simili casi sarebbe aspirazione scientifica di poter

(1) Gli AA. hanno parte eguale nel lavoro di ricerca e di compilazione.
Del presente lavoro è stata pubblicata nota preventiva nella « Berliner Klinische Wochenschrift », 1908, n. 41, pag. 1844.

eseguire: in nessun ammalato infatti furono praticate ricerche complete sul ricambio materiale nè istituiti su larga scala tentativi di modificata dietetica o altro.

Quando raggiunge proporzioni molto considerevoli (oltre il 50 $^0/_{00}$ di estratto etereo), la lipemia è quasi sempre diabetica (Hess ne descrisse un esempio anche in corso di diabete bronzino) e se pure è esatto il considerare che il grasso del sangue in molteplici condizioni sia fisiologiche o relativamente tali (quali un abbondante pasto abnormemente ricco di materiali grassosi, gravidanza, inanizione), che patologiche (quali l'alcoolismo cronico, la tubercolosi polmonare, l' avvelenamento per fosforo, ecc.), può superare e in notevoli proporzioni la quantità media del grasso del sangue che — anche secondo le recenti determinazioni di Bönninger e di Rumpf — oscilla dal 2-10 $^0/_{00}$, rimane tuttavia come ormai stabilito il fatto che mai lipemia che non fosse diabetica raggiunse il cospicuo grado che in questa si è volta a volta potuto riscontrare e che vale a profondamente mutare i caratteri fisici e chimici del sangue.

Non ci soffermeremo quindi che a trattare della lipemia in corso di diabete, o meglio — per includere senz'altro una constatazione di fatto — in corso di grave intossicazione diabetica, giacchè l'osservazione clinica (Schwarz, Von Noorden) ha fatto rilevare che se da una parte una lipemia intensa non è costante e forse neppure frequente nelle forme di diabete grave con acidosi, dall'altra però — quando esiste — suole insorgere nella massima parte dei casi in uno stadio di intossicazione acida avanzata e in connessione con l'esplodere più o meno precoce ed improvviso del coma. Il Von Noorden anzi, avendo avuto la singolare fortuna di osservare un caso di lipemia (40 $^0/_{00}$ di estratto etereo) a lungo decorso, notò che questa subiva forti oscillazioni in rapporto direttamente proporzionale con lo stato generale sì che, essendosi verificate alternative varie di scomparsa e riapparsa di periodi comatosi, intercalati da altri di relativo benessere, anche la lipemia a sua volta ed in coincidenza si dileguava o di nuovo si stabiliva dipendentemente sempre dallo stato di generale intossicazione, finchè il paziente non soggiacque ad una crisi di coma. Tale rapporto però si dà solo per la lipemia di grado notevolmente elevato poichè — come le sistematiche e comparative ricerche di Umber e Klemperer ci hanno appreso — un modico e discreto grado di lipemia è nel diabete non infrequente e — purchè non raggiunga gradi elevati — può protrarsi a lungo, anche per qualche mese, compatibilmente con relativo benessere dell'individuo e senza che il paziente debba di necessità soggiacere di poi all'acidosi; sicchè concludendo, mentre la lipemia intensa è quasi sempre associata all'acidosi, questa non porta nè necessariamente, nè frequentemente alla lipemia.

La cifra massima che la letteratura registri è data da Neisser e Derlin

che in un campione di sangue ottenuto per salasso trovarono (estrazione col Soxlet) gm. 197.10 ‰ di sostanze grasse; ma siccome con l'estrazione eterea vengono trascurate le quantità di grasso legate all'albumina, volendo invece anche queste includere nel computo, gli AA. — in base alla differenza tra il grasso del sangue ottenuto da Jaksch con estrazione eterea (0.5-1.6 ‰) e quello ricavato da Bönninger (7,5-8,5 ‰) mediante precedente trattamento con alcool assoluto e procedimento analogo a quello usato per la determinazione del grasso negli organi, e aumentando quindi proporzionalmente i valori del 7 ‰ — portano la cifra da 197 ‰ a 204 ‰. Ottennero anche il 244 ‰ dal sangue tolto dal cuore all'autopsia, ma gli AA. stessi non dànno a questa cifra valore, asserendo di aver preso lo strato liquido superiore cremoso quale nel cadavere ed altresì *in vitro* si separava per sedimentazione spontanea in guisa da togliere al sangue il carattere di una emulsione omogenea, determinandone una affatto ineguale distribuzione dipendentemente dalla parte contenente (vaso sanguigno, cavità cardiaca, tubo da saggio) e dalle leggi di gravità. Cifre del pari elevatissime sono date da Fischer che nel sangue tolto dal cadavere (non fece ricerche *in vitro*) determinò il 183,93 ‰ di estratto etereo, con notevole aumento della colesterina (4.78 ‰) e — tralasciando come inattendibili i dati di Graupner e Degenhardt i quali, non già per determinazione ma in base al criterio evidentemente errato dell'altezza dello strato cremoso, giudicarono esservi nel loro caso il 205 ‰ di grasso — trovarono il 150 ‰ di estratto etereo Stadelmann, 117 ‰ Lecann, 110 ‰ Mareschka, 80 ‰ Krause, 74 ‰ Sepck, 67 ‰ Müller, 65.59 Comessatti nella clinica nostra, 64.3 Zandy 60.5 ‰ Chatin e Sandras, 50 ‰ Bertazzi e Christison, 45 ‰ Traill e cifre minori Klemperer e Umber (al massimo 45.919 ‰), Simon (36.4), Rauch (34 ‰), Babington (30 ‰), Dann e molti altri ancora. Aggiungeremo che Hewson e Sedel determinarono fino al 61.26 ‰ di grasso nel sangue di oche sottoposte a particolari pratiche ingrassanti, che Gerhardt trovò il 123 ‰ in un cane con diabete spontaneo e necrosi del pancreas pur avendo fatta la determinazione dopo un digiuno di 24 ore, e che Spek infine afferma potersi riscontrare — per quanto eccezionalissimamente — forte lipemia anche nel normale e ciò in base ad un caso da lui osservato di un uomo apparentemente sano e che, durante un mese, in ripetuti salassi, diede siero di sangue chiloso con grasso da 22-70 ‰ (non dà però come eseguito l'esame di orine del paziente !).

Fra i dati poi risultanti dalle determinazioni, nota costante ed importantissima della lipemia diabetica è la forte ed affatto inconsueta percentuale di colesterina e di lecitina : così Fischer trovò il 4.78 ‰ di colesterina, Klemperer e Umber fra i numerosissimi casi studiati ebbero dal siero 9.14 ‰ di colesterina e 5.425 di lecitina in un caso in cui l'estratto etereo era di 45,919 ‰ 6.585 di etere colesterinico e 1,093 di lecitina in un'osservazione

con 17 ‰ di estratto etereo; 5.912 ‰ di etere colesterinico in un altro caso con 10.32 di estratto etereo, e cifre scalarmente minori si hanno dagli stessi e da altri AA. (Krause, ecc.). Sicchè Umber e Klemperer concludono che la lipemia è in parte dovuta a reale aumento della colesterina e delia lecitina e per circa una metà a vero aumento di grasso: in due dei loro casi pertanto il grasso non sorpassava la norma (era dal 4-6 ‰) mentre il valore della colesterina era 3-4 volte il normale.

Allorquando la lipemia è molto intensa ed in rapporto con la particolare composizione, il sangue muta completamente di aspetto, si offre torbo, denso, opaco, di colore latteo e, lasciato a sè in un tubo da saggio o centrifugato, lascia separare un sedimento di tinta sanguigna (parte corpuscolata) sopra del quale galleggia un denso strato biancastro, come di crema.

I visceri che ne sono impregnati, i vasi stessi quindi assumono un aspetto particolare « wie wenn sie theilweise mit Oelfarbe bestrichen wären » (Neisser e Derlin), a tal segno che Krause riferisce di due ammalati in stato comatoso nei quali un particolare reperto oftalmoscopico e cioè il rilievo di vene e arterie presentantesi come cordoncini biancastri, gli uni dagli altri non differenziabili, svelò uno stato di lipemia di alto grado (rispettivamente 70 e 80 ‰) e che Fischer, in analogo caso, si avvide dell'esistente lipemia perchè « die Blutgefässe der Retina sind als helle streifen sichtbar »; e per vero i vasi addominali del nostro ammalato davano all'autopsia l'impressione quale si trae dai vasi chiliferi turgidi di chilo di un animale laparatomizzato in pieno periodo digestivo.

Ma se tali gradi estremi hanno peculiare importanza per ciò che rappresentano un indubbio, profondo e grave perturbamento del ricambio organico e delle condizioni biologico-chimiche del mezzo di cui i tessuti sono impregnati e dal quale traggono i loro principî energetici, e per ciò che rappresentando per così dire l'esagerazione schematica del sintoma ne permettono una più agevole analisi, non meno interessanti nè privi di valore sono i casi minori nei quali la lipemia, essendo lieve e gradualmente minore fino a confondersi con le condizioni normali, offre tutti i vari gradi di passaggio e differenze più quantitative che qualitative ed anche perchè, essendo di più lunga durata e quindi soggetta a più prolungata osservazione, lascia più da vicino analizzare l'oscura patogenesi del sintoma. Di questo pertanto, del suo significato clinico a sè e nei rapporti col coma, delle chimiche determinazioni, delle varie questioni e problemi (potere lipolitico del sangue, comportamento della lipasi, colesterinemia, lecitinemia, ecc.) che al suo determinismo si riferiscono, ci riserbiamo di trattare soltanto più avanti nella discussione critica generale e della nostra osservazione e sulla base altresì dei dati da noi stessi ottenuti.

Passiamo quindi, rapidamente ed in succinto, all'esposizione dei fatti:

T... A..., di anni 13, colono, da Prato, è accolto nella nostra clinica il 10 gennaio 1908. Appartiene a famiglia sana, ha genitori viventi e robusti e offre anamnesi personale affatto negativa, se si eccettua che soffrì di pertosse a 7 anni e che fin dalla prima età fu forte mangiatore. È ammalato da 4 mesi soltanto: dopo un breve periodo febbrile durato quattro giorni, interpretato dal curante come di origine gastro-intestinale e verificatosi alla metà del settembre ultimo scorso, residuò una invincibile e profonda debolezza, sete viva, ripugnanza al cibo. L'appetito però dopo qualche settimana non solo si ripristinò, ma si fece vorace, senza che lo stato generale mostrasse tendenza a migliorare in proporzione, chè anzi le forze decadevano sempre di più e insorgeva rapido e profondo dimagramento. In quest'epoca (ottobre) essendosi stato riscontrato che le urine contenevano zucchero, fu istituito adeguato trattamento dietetico e curativo, dal quale il paziente sulle prime trasse vantaggio, anche avendo guadagnato in peso. Ma verso la fine di dicembre il decadimento generale, la prostrazione, il dimagramento si riaccentuarono, la poliuria già da tempo notata si fece più manifesta e così pure il senso di fame e di sete mentre contemporaneamente insorgeva uno stato particolare di torpore e di sonnolenza che indussero la famiglia a trasportare l'ammalato nella nostra clinica.

Riassunto dello stato presente. 11 gennaio 1908. — Il ragazzo è di statura piuttosto alta, ha scheletro regolarmente conformato, masse muscolari estremamente ridotte ed ipotoniche, pannicolo adiposo quasi scomparso, mucose rosee, cute pallida, sottile, poco elastica, arida, in parte desquammata e mostrante qua e là piccole papule rossastre. Polso 76, ritmico, uguale, facilmente compressibile; pressione arteriosa mm. 105 di Hg. (Riva-Rocci). Respiro 26, a tipo costo-addominale. Peso del corpo 31.100. Apiressia.

La psiche è generalmente lucida, solo notandosi talora, specie nel pomeriggio, un lieve torpore con tendenza alla malinconia. Il paziente si lamenta di debolezza estrema, sete viva, senso insaziabile di fame. Esiste lieve blefaroptosi bilaterale di uguale grado; le pupille sono midriatiche ma bene reagenti; l'esame del fondo oculare diede « manifesto emaciamento del pigmento retinico, papille pallide ». Alito fortemente acetonico. Gangli linfatici delle regioni cervicali laterali modicamente ingrossati. Nulla degno di speciale rilievo all'esame, sistematicamente praticato, del torace e addome che è alquanto tumido; i visceri toraco-addominali si mostrano all'esame fisico perfettamente normali. Alvo regolare. Poliuria (4-5 litri al giorno). Senso di grande fiacchezza agli arti superiori ed inferiori; molto torpidi i riflessi tendinei agli arti superiori; riflessi patellari ed achilleo appena provocabili bilateralmente. L'esame delle varie forme di sensibilità dà integre le superficiali; per la sensibilità vibratoria si trova invece ipoestesia del segmento lombare e sacrale del rachide, su tutto il bacino e agli arti inferiori, e anestesia quasi assoluta dal terzo inferiore della gamba in basso. Il senso barico è pure compromesso agli arti inferiori, ma in grado assai minore; nulla a carico del senso di posizione.

L'esame cromocitometrico del sangue dà il seguente reperto:

Emoglobina 65 %.
Globuli rossi = 3,200,000.
Globuli bianchi = 6900.
Rapporto = 1 : 463.
Valore globulare = 1.01.

L'esame istologico dei globuli rossi e bianchi non offre peculiari deviazioni della norma.

Il paziente viene messo a dieta comune, e l'esame delle urine delle 24 ore fa rilevare:

Quantità = cc. 5500.
Colore = giallo pallido.
Aspetto = limpido.
Densità = 1042.
Reazione = fortemente acida.
Cloruri = scarsi.
Fosfati alcalini e terrosi = scarsi.
Solfati = normali.
Urea = gr. 7.20 $^0/_{00}$ = totale gr. 39.60.
Albumina = gr. 0.20 $^0/_{00}$ = totale gr. 1.10.
Glucosio = gr. 50 $^0/_{00}$ = totale gr. 275.
Acetone = assai abbondante.
Acido etildiacetico = presente in copia.
Pigmenti biliari = assenti.
Sangue = assente.
Urobilina = tracce.
Indacano bleu = traccie.
Indacano rosso = assente.

Sedimento: scarso, costituito da cristalli di acido urico e di ossalato di calcio, da scarsi cilindri ialini, qualche raro cilindro granuloso: non cellule renali.

Si procede allora alla graduale soppressione degli idrati di carbonio dalla dieta del nostro paziente: questa a partire dal 15 gennaio viene così stabilita:

1 piccolo pollo.
Carne di vitello gr. 400.
Uova n. 4.
Abbondante verdura.

Contemporaneamente si somministrano alcalini in forti dosi (12-15 gm. di bicarbonato sodico sciolto in acqua di Uliveto) e si intraprende una cura ricostituente (per via ipodermica) a base di arsenico e fosforo.

In tal modo si ha rapidamente un miglioramento nelle condizioni generali del paziente, nonostante che il peso corporeo sia diminuito ancora di 1 kg. e che sia leggermente aumentato il grado di anemia (Hb = 50 %; globuli rossi 2,650,000; globuli bianchi 8000; rapporto 1 : 331; valore globulare 0.93).

La quantità delle urine scende a 3 litri circa giornalieri. il glucosio urinario s'abbassa fino a gm. 46 *pro die*, invariata permane l'albuminuria e il reperto microscopico del sedimento, mentre però assai intense appariscono le reazioni dell'acetone e dell'acido etildiacetico.

Tale stato di cose osservasi fino al 26 gennaio, dal qual giorno si inizia un periodo di progressivo decadimento delle condizioni fisiche e psichiche dell'ammalato, il quale, eludendo la vigilanza degli infermieri, infrange ripetutamente la dieta assegnatagli con furti di pane e di minestra agli ammalati vicini. Si elevano di nuovo la poliuria (4300-5000 cc.) e la glicosuria (70-100 gm. *pro die*), rapido progredisce il dimagramento (sì che il peso corporeo scende a kgm. 28.600), la psiche si fa torpida, intontita, sonnolenta.

Il giorno 2 di febbraio, al mattino, a digiuno, allo scopo di esaminare il sangue sia dal punto di vista fisico che chimico, si pratica il salasso, però,

attesa la piccolezza delle vene superficiali delle braccia e l'assai bassa pressione sanguigna, non si riesce ad ottenere (con due incisioni venose) che 35 cc. di sangue il quale apparisce assai denso, cremoso, lattescente. Dobbiamo quindi limitare il numero delle indagini. Riguardo alla tecnica seguìta riferiamo qui solo quella usata per la valutazione dei grassi e dei corpi lipoidi perchè ancor oggi assai discussa e rimandiamo per i metodi di determinazione del punto di congelamento, della viscosità, del peso specifico, ecc. (oramai ben noti e generalmente accettati) ai trattati recenti di chimica fisica biologica.

15 cmc. di sangue si addizionano con 250 cmc. di alcool assoluto, agitando ripetutamente: quindi si pone la miscela a bagno-maria per un'ora circa: dopo raffreddamento si filtra e si lava parecchie volte il filtro con alcool assoluto. Il residuo (coagulo), ben bene sminuzzato, si esaurisce con etere etilico in apparecchio estrattore Soxhlet. Si evapora a mite calore l'estratto alcoolico; il residuo si estrae molte volte con etere etilico. Si uniscono le due soluzioni eteree le quali contengono gli acidi grassi, i grassi neutri, la lecitina, la colesterina. I saponi rimangono nel residuo, dal quale si asportano con acqua calda: si tratta l'estratto acquoso con acido cloridrico (fino a manifesta reazione acida), si riscalda a bagno-maria per mezz'ora e quindi, dopo raffreddamento, si estrae ripetutamente con etere etilico in separatore. Evaporando la soluzione eterea si avranno come residuo gli acidi grassi dei saponi che previo essiccamento, prima nella stufa a 50° C. poi nell'essicatore ad acido solforico, vengono determinati per pesata.

Si evapora quindi la soluzione eterea, la quale contiene gli acidi grassi, i grassi neutri, la lecitina, la colesterina. Per separare dal residuo gli acidi grassi lo si tratta con soluzione allungata di carbonato sodico che li satura rimanendo inalterate le altre sostanze.

Il liquido acquoso che contiene i sali degli acidi grassi si addiziona con acido cloridrico: si agita più volte con etere il miscuglio e si evapora a secco la soluzione eterea in una capsuletta tarata: dal peso totale sottraendo quello della capsula si ottiene il peso degli acidi grassi.

Il residuo costituito da grassi neutri, lecitina e colesterina viene poi addizionato con soluzione alcoolica di potassa caustica e tenuto a bagno-maria fino a secchezza: i grassi sono trasformati in saponi solubili. Il nuovo residuo si allunga con acqua e si sbatte fino a totale esaurimento con etere che scioglie la colesterina e la lecitina ma non scioglie o quasi i saponi. Si evapora l'etere e si avrà come residuo la lecitina e la colesterina.

Quindi se dal peso del miscuglio dei grassi neutri, della lecitina e della colesterina si sottrae il peso di queste due ultime sostanze si avrà il peso dei grassi neutri.

Conoscendo il quantitativo della lecitina per differenza si avrà quello della colesterina.

Per il dosaggio della lecitina, eseguito su un altro campione di sangue, abbiamo adottato il procedimento indicato da Salkowski e che è il seguente:

10 cmc. di sangue addizionati con 200 cmc. di alcool al 93 % vengono posti per circa mezz'ora a bagno-maria. Raffreddata la miscela, si filtra: il residuo (cioè il coagulo), dopo accurato sminuzzamento, si estrae nuovamente con alcool, tenendo la miscela per 24 ore circa in termostato, quindi di nuovo si filtra, si tratta il residuo con alcool a bagno-maria per circa mezz'ora e così di seguito parecchie volte.

Si riuniscono insieme tutti i filtrati: quindi, evaporato l'alcool, si riprende il residuo con alcool assoluto, si filtra, si estrae di nuovo il residuo, ecc., e così si continua fino a che non rimane più alcuna parte insolubile in alcool.

Nell'ultimo filtrato si trova in tal modo la lecitina, insieme solo ad alcuni sali che si precipitano aggiungendo un egual volume di etere e lasciando depositare per 24 ore. Di poi si filtra, si evapora il filtrato e il residuo (trasportato in una capsula di platino con alcool che poi si evapora) viene addizionato con nitrato sodico e carbonato sodico purissimi, e bruciato fino al color bianco. Nel residuo della calcinazione si determina l'acido fosforico sia dal fosfomolibdato ammonico, sia dal pirofosfato di magnesia che si ottengono con i procedimenti ben noti della chimica generale. Dal $P_2 O_5$ ottenuto si calcola la lecitina sapendosi che 100 parti di essa contengono gm. 8.798 di $P_2 O_5$.

Esposti riassuntivamente i metodi impiegati riuniamo i dati ottenuti (dal sangue *in toto*) nella seguente tabella:

Punto di congelamento (Δ) = 0.84.
Coefficiente di viscosità:
sangue = 19.2.
siero = 18.1.
Peso specifico = 1052.
Alcalescenza = gm. 0.213 % di *Na OH* (metodo di *Zuntz*).
Sostanze fisse = gm. 45.70 %.
Ceneri = gm. 0.514 %.
Estratto etereo = gm. 27 %.
Grasso totale = gm. 25.426 %, cioè:
1° acidi grassi dei saponi ecc. gm. 3.45 %.
2° grasso neutro gm. 21.976 %.
Colesterina = gm. 1.063 %.
Lecitina = gm 0.511 %.

100 gm. quindi di estratto etereo contengono:

Grasso totale	=	gm.	94.170
Colesterina	=	»	3.938
Lecitina	=	»	1.892
			100.000

Nello stesso giorno in cui fu prelevato il sangue si ebbero i seguenti reperti all'esame delle urine:

Quantità = cmc. 4000.
Colorito = giallo pallido.
Aspetto = piuttosto torbido.
Densità = 1028.
Reazione = acida.
Acidità (*metodo di Freund*) = 60 %.
Urea = gm. 9.80 ‰ = totale gm. 39.2.
Ammoniaca (*metodo di Schlösing*) = gm. 0.8075 ‰ = totale gm. 3.23.
Albumina = gm. 0.25 ‰ = totale gm. 1.
Glucosio = gm. 17 ‰ = totale gm. 68.
Acetone (*metodo di Messinger-Huppert*) = gm. 2.27 ‰ = totale gm. 9.08.
Acido etildiacetico = reazione evidentissima.
Acido β ossibutirrico (*metodo di Külz*) = gm. 7.865 ‰ = totale gm. 31.46.
Grassi = gm. 0.875 ‰ = totale gm. 3.50.

Esame microscopico del sedimento: discreto numero di cristalli di acido urico, di cilindri ialini: rari cilindri granulosi: abbondanti batteri.

Il giorno 4 di febbraio il paziente accusa dolori assai vivi al quadrante inferiore sinistro dell'addome che è tumido, meteorico, assai sensibile alla pressione anche superficiale: aumenta fortemente lo stato di sopore nonostante la somministrazione generosa di eccitanti (caffeina, stricnina) per via ipodermica. Due ipodermoclisi con soluzione fisiologica di carbonato sodico non sortiscono alcun effetto. Al mattino del 5 lo troviamo in piena incoscienza e risoluzione, cianotico, con estremità perfrigerate: le pupille sono midriatiche e rigide, il polso frequente (135), piccolo, ineguale con qualche aritmia. I toni cardiaci sono deboli e velati, il respiro, di frequenza presso che normale (22), è profondo con inspirazioni prolungate ed espirazione spastica senza peculiari modificazioni del ritmo.

Muore alle ore 10 senza aver assunto cibo da circa 24 ore.

Crediamo opportuno di riferire altresì i risultati di alcune ricerche eseguite sul sangue ottenuto dal cadavere all'autopsia fatta 22 ore dopo la morte. Date le alterazioni dei rapporti tra i vari elementi costitutivi, a causa della avvenuta sedimentazione spontanea *post mortem*, e dato che non di rado il campione prelevato lo fu solo dal soprastante strato cremoso, le determinazioni non hanno che un valore relativo, onde abbiamo ristrette le indagini alla valutazione della percentuale delle varie sostanze componenti l'estratto etereo del sangue.

Pur tuttavia anche così limitate esse sono risultate assai interessanti perchè hanno confermato i reperti avutisi durante la vita del paziente.

La quantità di sangue notevole (200 cmc.) che potemmo estrarre ci permise di fare varie valutazioni e quindi di accostarci il più possibile alla realtà.

I valori che qui sotto esponiamo sono appunto la media di tre determinazioni:

Estratto etereo su 100 gm. di sangue = gm. 34.
Grasso totale = gm. 31.946, e cioè:
1° acidi grassi dei saponi ecc. = gm. 4.950.
2° grasso neutro = gm. 26.996.
Colesterina = gm. 1 41.
Lecitina = gm. 0.644.

In 100 gm. di estratto etereo sono contenuti cioè:

Grasso totale	=	gm.	93.950
Colesterina	=	»	4.157
Lecitina	=	»	1.893
		gm.	100,000

Necroscopia eseguita il mattino seguente (6 febbraio 1908) dal prof. Picchi, aiuto alla Cattedra di Anatomia patologica, alla presenza del prof. G. Banti (1) (riferiamo solo i dati più salienti e più interessanti).

Scheletro regolare, nutrizione assai scadente. Nello speco vertebrale e nella scatola cranica il liquido cefalo-rachideo è lattescente, i vasi venosi sono ripieni di sangue roseo e in alcuni punti mostrano avanzi di coaguli di colore biancastro; il sangue che esce da questi vasi ha l'aspetto di emulsione di grasso. Nel cervello, in tutta la sostanza bianca tanto nel corpo calloso, come nel

(1) I pezzi furono dal chiarissimo prof. Banti presentati e illustrati nella seduta del 13 febbraio 1908 dell'Accademia medico-fisica fiorentina (vedi Sperimentale, 1908, fascicolo I-II, p. 195).

centro ovale e in corrispondenza dei fasci della capsula interna, si osservano numerose, piccole e confluenti punteggiature emorragiche. Aperto il cadavere si nota aspetto lattescente del contenuto vasale specialmente nelle vene del mesentere e del grande omento che hanno l'aspetto di cordoni biancastri. Il liquido pericardico è leggermente aumentato, limpido, giallastro. Il cuore, di volume normale, mostra ben marcata una iniezione bianca di tutti i vasi visibili. Attraverso la sottile parete muscolare delle orecchiette poi si vede trasparire il contenuto biancastro di queste, tanto che l'auricola risulta finamente disegnata da strie bianche corrispondenti ai punti di maggior sottigliezza. Il sangue che fuoriesce dai grossi vasi recisi si presenta misto a masse bianco-giallastre rappresentanti grasso impigliato nel coagulo fibrinoso posto nelle parti superiori del contenuto del lume vasale. I polmoni sono di colorito piuttosto pallido in ispecie nei lobi superiori; il sangue che sgorga dalle superfici di sezione, è di colorito più cupo di quello che non sia il sangue riscontrato nella circolazione generale.

Nell'addome in tutto lo spessore del grande omento, del mesentere e del mesocolon si trova marcatissima la già detta iniezione lattescente vasale. Il fegato, alquanto aumentato di volume, presenta sulla superficie superiore chiazze gialle assai estese che si approfondano per qualche centimetro nell'interno dell'organo; esse corrispondono in parte agli spazi portali. Il sangue che sgorga dalle superfici di sezione è in tutto simile al sangue osservato nel resto del cadavere. La milza è piccola, di un particolare colore giallo-pallido-cinereo come di crema; la superficie di taglio è asciutta e i follicoli non sono distinguibili. I reni sono aumentati di volume, pallidi, con poca netta distinzione tra sostanza corticale e midollare; al raschiamento dànno succo lattescente. Tumefazione della mucosa intestinale con arrossamento e tumefazione dei follicoli solitari. Le capsule surrenali sono grosse senza visibili alterazioni. Il pancreas è diminuito di volume, molle, flaccido e sulle superfici di sezione appare di colore giallastro. I lobi ghiandolari sembrano come atrofici in un connettivo lasso talchè sono fra di loro facilmente spostabili. Il midollo osseo è pallido roseo, non presenta zone di tessuto adiposo visibili, ma bensì offre contenuto liquido lattescente.

Indagini istologiche. — A scopo di brevità, per evitare inutili ripetizioni e a causa del reperto affatto particolare a carico del sangue in tutto il sistema vasale, crediamo opportuno — con insolita distribuzione di materia — dire prima di questo.

Sangue. — Raccolto dal cadavere e lasciato in riposo, nei tubi si separano due strati, uno inferiore che risulta formato dagli elementi propri del sangue, uno superiore alto, cremoso, denso, opaco, di colore bianco-giallastro. Esaminato, questo si mostra costituito null'altro che da una enorme quantità di goccioline rotondeggianti, a contorni nettissimi, delle più varie dimensioni da minutissime fino alla grossezza di un globulo rosso, di colorito giallastro-pallido e fortemente rinfrangenti la luce se esaminate a fresco e colorantesi invece intensamente in nero o in rosso-giallastro se rispettivamente trattate con acido osmico o con Sudan III; si sciolgono in etere; si tratta evidentemente di gocciole grassose. A causa della loro presenza pertanto anche le sezioni istologiche conferiscono al lume vasale, sia di vasi isolati che viscerali, un aspetto affatto particolare. Notasi, anzi tutto, che la loro distribuzione non è uniforme e ciò tanto più quanto maggiore è il calibro del lume, e che mentre in alcuni punti i vasi contengono un coagulo di aspetto poco più che normale, in altri invece sembrano contenere soltanto una sospensione grassosa, il che evidentemente dipende dalla spontanea sedimentazione o stratificazione avvenuta nelle ore intercorse tra il decesso e la necroscopia, mentre invece uno stato di me-

scolanza piuttosto uniforme ancora si osserva nei piccoli vasi. Facendo colorazioni elettive per i grassi (soluzioni o vapori osmici, Sudan III, Scharlach R., tintura di alcanna), su sezioni per congelamento o da paraffina o da celloidina, specie se piuttosto spesse, i vasi disegnansi altrettanto bene come si fosse praticata una iniezione vasale (vedi, per esempio, la annessa microfotografia di un glomerulo renale), ed i visceri in conseguenza assumono un aspetto affatto curioso e particolare dipendentemente dalla loro struttura. In qualche punto di piccoli vasi, specie capillari e precapillari, il lume del vaso è occupato esclusivamente o quasi da grasso (vedi la detta microfotografia), e le piccole goccioline allora, pur conservando ognuna i propri limiti e la propria individualità, sono nel lume fittamente stipate ed addossate sì da costituire quelli che furono detti « cilindri grassosi », senza che mai ci sia stato possibile di riscontrare la loro fusione o conglomerazione come nelle *grossen wurstförmigen Fettgebilde* degli autori tedeschi. Le pareti dei vasi non offrono speciali alterazioni, non fatti di degenerazione o di infiltrazione adiposa ; nel loro spessore trovasi presenza di grasso soltanto in corrispondenza ai *vasa vasorum*. Solo qua e là notasi scarsa infiltrazione di minutissime goccioline in alcuni elementi dell'endotelio vasale che è allora un po' tumefatto.

Pancreas. — Il tessuto di sostegno, il sistema vasale, la parte acinosa ed insulare appaiono con i comuni metodi istologici del tutto normali. Con fissazioni osmiche (Hermann, Flemming) su ghiandola fresca e dopo soggiorno in soluzione fisiologica con formalina al 10 %, si nota il già descritto aspetto dei vasi, specie marcato in corrispondenza delle isole di Langerhans che su sezioni un po' spesse assumono in qualche punto aspetto grossolano come di glomeruli. Si osserva inoltre una rilevante quantità di grasso distribuita nell'organo sotto forma di infiltrazione grassa degli elementi epiteliali. Le cellule acinose ne sono nei vari punti diversamente fornite, mai si può dire del tutto sprovviste ed i granuli adiposi, di diverso volume (da piccolissimi fino alla grossezza di un nucleo, ma per lo più della grandezza di un nucleolo all'incirca) occupano di preferenza la parte basale delle cellule, il lato opposto cioè a quello dove troveremo presenti ed in gran copia i granuli di secrezione. Anche le cellule delle isole di Langerhans mostrano piccole goccioline adipose ma notevolmente più scarse e di piccolissimo calibro, e alcune poche si trovano nell'epitelio dei dotti; nulla degno di nota nei riguardi del grasso interstiziale della ghiandola. In ogni caso però trattasi evidentemente (ed i caratteri istologici lo dimostrano) d'infiltrazione, non di degenerazione; gli epiteliali insulari ed acinosi infatti si mostrano perfettamente normali: la forma, grandezza, distribuzione degli elementi, la quantità, l'aspetto, le proprietà cromatiche del protoplasma, il volume del nucleo, la sua ricchezza in cromatina e il modo di disporsi di essa in niun punto offrono caratteri e disposizioni abnormi. E ricorrendo anche a metodi citologici più delicati per lo studio delle fini particolarità di struttura, non solo si conferma il giudizio di integrità anatomica degli elementi, ma s'aggiunge quello di probabile integrità funzionale e ciò in base al modo di presentarsi dei granuli di secrezione, esponente delle proprietà elaborative della cellula e dei suoi più elevati attributi funzionali. A tale scopo ottenemmo buone immagini già con preparati allestiti col metodo del Mann (nel qual caso una buona differenziazione dei granuli però si ha solo nei lobuli periferici dei pezzi, per quanto questi siano piccoli), con la saffranina acquosa (differenziazione in acido picrico saturo in alcool assoluto, previa fissazione in miscele osmiche) e qualche volta col metodo tricromico di Cajal, mentre il Galeotti (forse perchè non trattavasi di materiale fresco: autopsia dopo 22 ore) non diede i soliti ottimi risultati.

Le migliori immagini però ottenemmo con il metodo suggerito appositamente per il pancreas dal Marrassini e che — come per altre ricerche in corso possiam confermare — dà immagini di straordinaria nitidezza. Così trattate le cellule degli acini risultarono ricchissime di granuli zimogeni fini, minuti, di grandezza pressochè uniforme, abbondantissimi e fittamente stipati nel protoplasma sì da occupare *in toto* lo spazio compreso tra il nucleo e l'apice della cellula e da invadere talora anche parte della porzione basale dell'elemento. Nulla di particolare a carico delle cellule centroacinose. Le isole di Langerhans, già si è detto, risultarono normali per numero, grandezza, distribuzione, costituzione: le loro cellule offrono pure granuli di secrezione elettivamente tingibili e ben differenziabili. Questi però sono più fini (metodo Marrassini), assai più scarsi e difficilmente dimostrabili sì che solo in qualche isolotto e nei preparati ben riusciti si riesce a metterli in evidenza.

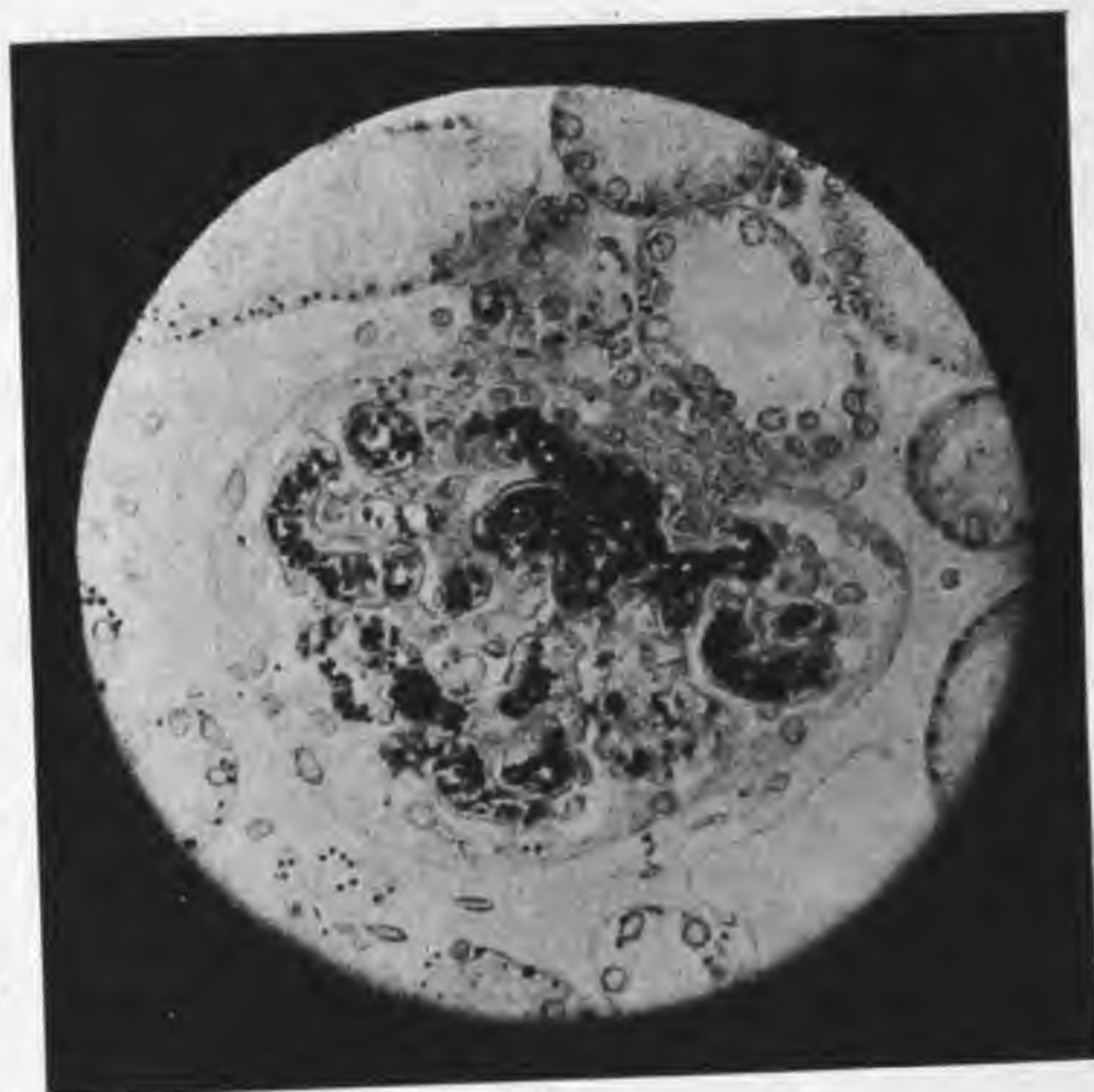



FIG. 1ª. — **Glomerulo renale. Fissazione Flemming, colorazione saffranina.**

In una delle due microfotografie annesse è ritratta un'isola di Langerhans (fissazione in Flemming, colorazione con saffranina) la quale mostra la straordinaria ricchezza in grasso dei vasi, la infiltrazione adiposa degli elementi e la normale costituzione del resto.

Fegato. — Astrazione fatta per l'aspetto particolare che — a causa dell'abbondante grasso endovasale — assumono le sezioni con colorazioni per i grassi, si ha reperto normale. Le cellule sono in ottimo stato di conservazione e solo in poche si nota un contenuto grassoso sotto forma di scarsi e minutissimi granuli adiposi di infiltrazione.

Milza. — Povera di elementi e di costituzione ed aspetto normali. Unica nota patologica è rappresentata da una lieve sclerosi vasale e perivasale a carico delle arteriole follicolari; qualche piccola arteria mostra altresì stato ialino della parete.

Rene. — Lieve iperemia, normale il connettivo. L'epitelio tubulare è qua e là discretamente alterato, offre in alcuni punti rigonfiamento torbo ed in altri invece un contorno indistinto e, verso il lume del tubulo, parziale disgregazione del protoplasma; in corrispondenza i nuclei non sono alterati mentre

l'orlo a spazzola (metodo Sauer) è in gran parte andato distrutto. Non necrosi ialina degli elementi; in qualche raro tubulo vedonsi cilindri ialini. I glomeruli mostrano normale la parte gomitolare; l'epitelio della capsula di Bowmann è talora rigonfio e desquammato e nella capsula esiste tenue quantità di precipitato granulare. Il rene è fra gli organi uno dei meno ricchi di grasso: le cellule tubulari però offrono lieve infiltrazione basilare di rare e minute granulazioni (vedi figura 1ª). Tra i vasi — probabilmente in ragione della loro tortuosità — i più ricchi di grasso sono i gomitolari: di questi però solo assai pochi mostransi veramente riempiti di grasso come in modo assai netto risulta da una delle annesse microfotografie.

Capsule surrenali. — Discreta iperemia, costituzione normale. La sostanza midollare mostra gli elementi alquanto alterati, ma evidentemente per fatto cadaverico. Mentre gli elementi delle zone fascicolare e reticolata non

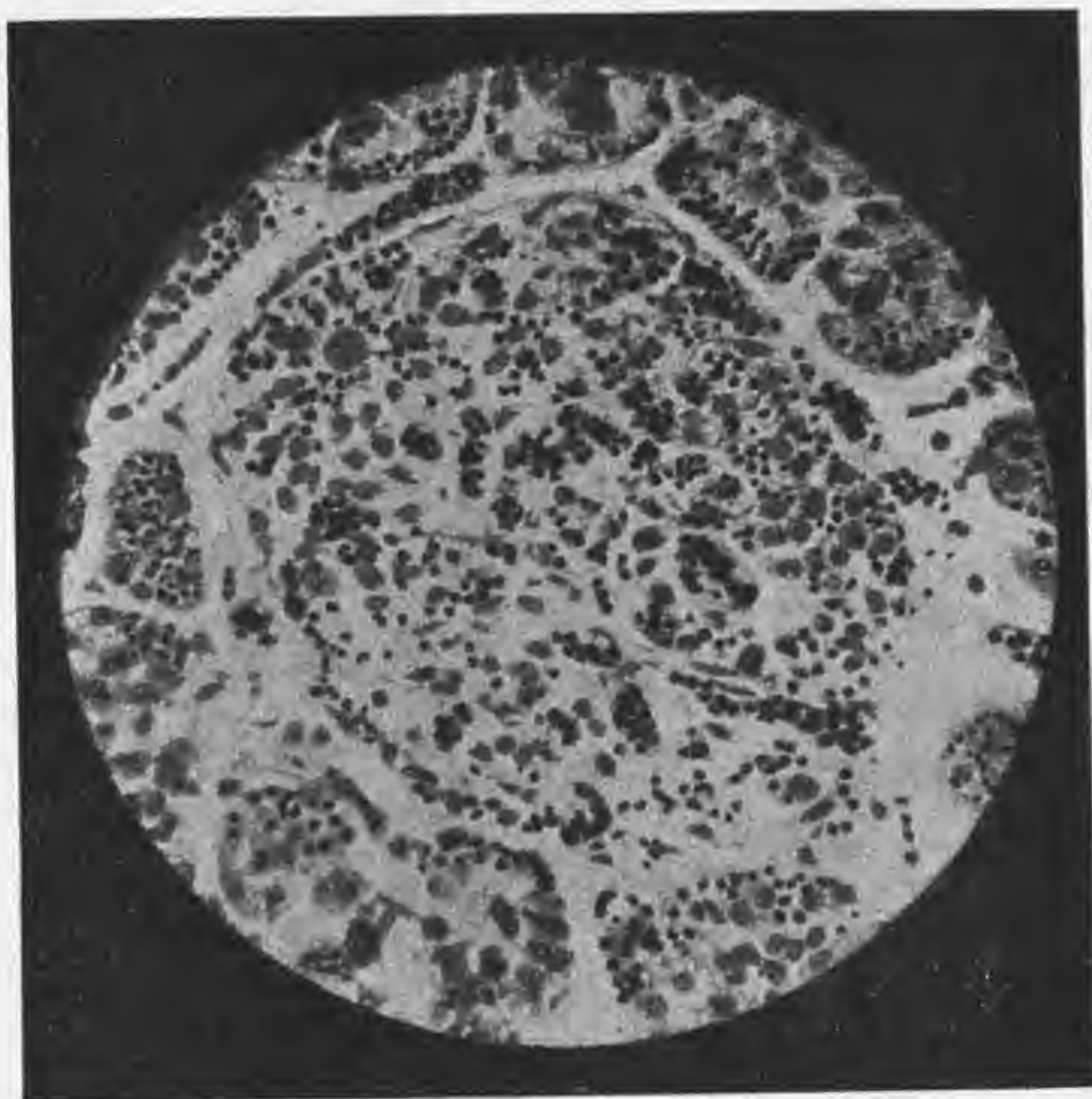



FIG. 2ª. — Isola di Langerhans. Fissazione Flemming, colorazione saffranina.

offrono infiltrazione adiposa, le cellule dello strato glomerulare invece sono sì fittamente stipate da abbondanti granulazioni grassose che queste mascherano il nucleo. Notisi che i pezzi furono a lungo lasciati nei rischiaranti (xilolo, olio di cedro della Florida) allo scopo di allontanare il particolare grasso fosforato labile che ne è un componente normale, e che Alexander dimostrò essere lecitina.

Intestino. — Iperemia, edema e qualche emorragia nella mucosa e sottomucosa.

Gangli linfatici, mesentere, epiploon, grasso addominale sottocutaneo normali.

Polmoni normali (facendo astrazione sempre per il contenuto vasale che qui non è molto ricco di grasso).

Corteccia cerebrale. — Iperemia, piccole emorragie recenti, evidentemente agoniche (elementi sanguigni perfettamente conservati) in alcuni spazi linfatici perivasali e qualcuna altresì parenchimale. Normali le meningi, le cellule, le fibre, la nevroglia. Con pezzi fissati in miscele osmiche o allestiti con Sudan III, specie usando sezioni assai spesse, la corteccia offre un aspetto affatto particolare chè la sostanza bianca assume in massa un colore rispet-

tivamente scuro o rosso-giallastro, dovuto alla presenza di goccioline adipose solitamente assai fini, diffuse, più o meno abbondanti nei diversi punti e situate fra i singoli elementi e le fibre, evidentemente ivi residuate dal liquido cerebro-spinale che imbeveva la sostanza nervosa e che (come l'autopsia e il successivo esame ebbero a dimostrare) teneva in sospensione una enorme quantità di gocciole adipose.

Midollo spinale normale (non furono ancora eseguite ricerche per le lesioni sistematiche delle fibre in rapporto con la lesa vibrosensibilità, chè dell'argomento si occuperà un collega di clinica).

Muscoli normali: negativa la ricerca del glicogeno.

Così esposti i fatti, vediamo quali deduzioni si possono logicamente trarre dai dati raccolti, incominciando con quelli forniti dalle indagini istologiche. Anche in queste — come già negli ultimi giorni di vita ed alla necroscopia — il più importante reperto è rappresentato dalle peculiari condizioni del sangue e di alcuni liquidi organici (liquido cerebro-spinale); le due microfotografie annesse al nostro lavoro possono dare un'idea del peculiarissimo aspetto, già più sopra descritto, offerto dai vasi e dai tessuti, pallida idea però perchè ottenute da sezioni piuttosto fini quali erano necessarie per una microfotografia a discreto ingrandimento e da organi che non erano fra i più ricchi di grasso. Tali microfotografie pertanto (a tale scopo più adatta quella del glomerulo renale) mostrando i vasi ripieni e addirittura stipati di grasso, dànno la sanzione morfologica della analisi chimica, e su ciò — dopo le minute descrizioni già fatte — non ci pare sia il caso d'insistere oltre.

È risultata altresì una evidente infiltrazione adiposa degli elementi cellulari del pancreas, dello strato glomerulare delle capsule surrenali, e — in modico grado — del fegato e dei reni, nonchè una deposizione interstiziale diffusa di granuli grassosi nella sostanza nervosa centrale e specie della sostanza bianca degli emisferi, fatti questi i quali per ciò che diffusi, generalizzati e di notevole intensità devono avere probabilmente avuta, benchè lieve, una corrispondente eco morbosa funzionale. Poichè, senza entrare per il momento nel meccanismo con il quale tale infiltrazione adiposa degli elementi si compie, se come qui essa è di alto grado, distribuita a più sistemi e per di più connessa con gravi modificazioni chimico-fisiche e quindi biologiche del sangue, è pur logico indurne che non sia priva di conseguenze per la funzione degli elementi, pur rammentando che è frequente il caso di cospicue infiltrazioni viscerali senza che gli organi compromessi avessero manifestato in vita segno alcuno di insufficienza funzionale. Questo però in niun modo può essere obbiezione alle fatte induzioni chè, nel caso attuale, due coefficienti contemporaneamente, uno senza dubbio preponderante — la lipemia, — l'altro di importanza minore — l'infiltrazione — concorrono come forze convergenti ad un risultato comune, e cioè l'insufficienza biologica degli elementi determinata attraverso turbe del loro ricambio e del loro trofismo.

E la questione è particolarmente importante per gli intimi rapporti, come da causa ad effetto che qualche autore, Ebstein per es., ammette tra lipemia e coma diabetico; ma, a nostro parere, fin d'ora occorre nettamente distinguere tra causa determinante e coefficiente. Che il coma diabetico sia, in tesi generica, affetto indipendente da uno stato di lipemia, basterebbero a dimostrarlo i numerosissimi casi nei quali il contenuto di grasso nel sangue prima e durante tutto il periodo comatoso fino alla morte, si mantiene normale: il coma è in rapporto causale con altre molteplici cause concorrenti tutte alla determinazione e all'aggravamento di un particolare stato d'intossicazione generale e che a lor volta probabilmente sono parte almeno delle cause perturbatrici del ricambio che suscitano e determinano la lipemia e che non di rado la provocano — come segno precursore — qualche tempo prima di ogni manifestazione del coma, essendo d'altra parte stati osservati anche casi di lipemia leggera, di non breve durata e passata di poi a guarigione, senza segno alcuno d'intossicazione acida.

Ma certo, affermare che la lipemia non è la causa del coma e che può o meno trovarsi con questo connessa e fors'anche in dipendenza di analoghe cause, non è escludere che una lipemia di alto grado, patologicamente alterando il ricambio degli elementi specie nervosi, possa rappresentare un coefficiente collaterale, se non determinante almeno aggravante del coma. Chè gli scambi nutritizi necessarî all'integrità anatomica e funzionale degli elementi cellulari, dovendo compiersi con un sangue sì profondamente modificato nelle proprietà fisiche, chimiche e biologiche, ed altresì (per la densità maggiore) probabilmente in quelle idrauliche (maggior lentezza di circolazione) non possono non subire un rallentamento o un pervertimento con esito in risentimento de' centri nervosi. E ciò a maggior ragione nel nostro caso poichè lo stesso liquido onde la sostanza nervosa è normalmente impregnata e che costituisce il vero mezzo interiore in seno al quale il tessuto nervoso si nutre e funziona, e cioè il liquido cefalo-rachidiano (è superfluo rammentare che dal lato de' centri nervosi gli spazi sottoaracnoidei si continuano con le guaine linfatiche dei vasi, onde può dirsi che gli elementi nervosi sono immersi nel liquido cerebro-spinale) risultò all'autopsia enormemente ricco di granuli grassosi, e perchè l'esame istologico ne dimostrò una diffusa ed abbondante deposizione interstiziale, ivi indubbiamente lasciata dal liquido stesso.

E ciò ha un'evidente importanza funzionale in quanto che — per quanto la ricchezza in grassi del liquido cerebro-spinale non sia stata constatata in vita mediante rachidocentesi non ci sembra possa avanzarsi il dubbio che si debba trattare di un passaggio di grasso avvenuto dopo la morte: il liquido infatti ne conteneva quantità enormi (non se ne fecero determinazioni quantitative data la sua mescolanza con sangue uscito dai vasi recisi) e tutto l'encefalo ne risultò imbevuto essendo la distribuzione delle gocciole pressoc-

chè uniforme e non in rapporto con la posizione del cadavere, e cioè con la gravità, senza contare che se fosse in causa un semplice processo di diffusione póst-mortale, questa avrebbe dovuto verificarsi anche negli altri casi di lipemia descritti, mentre di analogo riscontro non troviamo presso gli AA. menzione di sorta, eccezione fatta per il caso di Fischer che trovò torbo il liquido contenuto ne' ventricoli laterali, nè evidentemente potrebbe bastare la sola differenza di grado nell'entità della lipemia a spiegare un diverso comportamento. Ncn è agevole cosa però dare ragione del meccanismo con il quale in vita tale passaggio deve essersi verificato, poichè sistema vasale e circolazione cerebrospinale sono fra loro indipendenti e distinti come dimostra il fatto che dall'esterno all'interno (dal sangue al liquido) in condizioni normali si ha generalmente impermeabilità anche per sostanze tra le più diffusibili come l'iodio, il bromo, il bleu di metilene, che possono diffondere invece in condizioni patologiche e sempre passano poi (riscontrandosi nelle urine) qualora si faccia loro seguire la via inversa dall'interno all'esterno, iniettandole nello speco e cioè direttamente immettendole nel liquido cerebro-spinale. Due circostanze pertanto ci pare non debbano venir trascurate e cioè che « dal lato dei centri nervosi gli spazi sottoaracnoidei si continuano direttamente con le guaine linfatiche dei vasi » (Testut) e che trovammo numerose emorragie ora limitate allo spazio linfatico perivasale, ora altresì parenchinali.

È lecito pensare che non ostante la limitazione della scontinuità dei vasi (si trattò di piccole emorragie puntiformi) la parte liquida del sangue, il plasma contenente in sospensione i granuli grassosi, continuasse ad uscire invadendo gli spazi linfatici perivasali da questi direttamente raggiungendo gli spazi sottoaracnoidei. Considerando però che l'esame istologico non ci permise di stabilire un nesso sicuro tra spazi linfatici perivasali prossimi alle emorragie e un maggior contenuto locale di grasso, che la quantità di questo nel liquido era enorme e che le emorragie probabilmente sopravvennero in periodo terminale, è a ritenersi che la spiegazione avanzata non possa essere la sola, ma rappresenti una concausa determinante. Ciò che va considerato invece, perchè indubbiamente importante, è che in tali casi di lipemia diabetica il sistema linfatico si mostra a sua volta estremamente ricco di grasso e che, nel caso da lui così bene illustrato, Fischer trovò torbido e lattescente oltre che il liquido cerebrospinale contenuto nei ventricoli cerebrali, anche il liquido pericardico (limpido nel caso nostro) e un po' di liquido che esisteva nel peritoneo.

Abbiamo visto così in che modo e fino a qual punto il ricambio degli elementi nervosi debba ritenersi turbato dalla lipemia di alto grado e l'influenza che ciò può indirettamente esercitare nell'accelerare e nell'aggravare il coma diabetico e che questo, pur insorgendo o contemporaneamente o, come più spesso avviene, successivamente ed in corso di lipemia, non ha tuttavia con essa rapporti causali diretti : è a ritenersi infatti che il coma sarebbe

ugualmente intervenuto anche indipendentemente dallo stato di lipemia e che ha la stessa genesi comune riconosciutagli per tutti i numerosissimi casi, — e sono al certo notevole maggioranza — nei quali il coma insorge a sè e senza che il contenuto in grassi del sangue abbia subìte modificazioni di sorta, e per i quali assai convincente riesce la nota teoria di Bunge.

Ma non mancano autori che come Ebstein, Kussmaul, Star, Sonders e Hamilton, Krause, Coats, ecc. pensano e argomentano diversamente, ammettendo che la lipemia determini nei capillari delle vere e proprie « embolie grassose » con relative conseguenze meccaniche e trofiche e con esito, perciò che anche embolie cerebrali, in coma, mentre di parere contrario già si sono dichiarati Taylor, Frerichs, Bond, Fity, Hertz, Windle, Dreschfeld, Mackenzie e Fischer.

Nel caso nostro (non ostante la lipemia fosse più intensa che in qualunque altro della letteratura) in nessun punto potemmo osservare immagini che comunque autorizzassero in modo concreto a parlare di embolia. Ma tralasciando anche di considerare che, ammettendo il costituirsi di vere e proprie embolie, riuscirebbero strani il lungo decorso e le remissioni di taluni casi, tanto più che, come Fischer obbietta, dovrebbe talora trattarsi di embolie ininterrotte e generalizzate, a nostro parere occorre far distinzione tra reperto vasale offerto dal cadavere e condizioni vitali, e ciò per varie ragioni. Anzi tutto, per unanime consenso, i granuli grassosi in vita sono estremamente fini e minuti onde parlasi di aspetto polverulento e di estrema suddivisione e sempre resultano differenze tra i due esami in vita e in morte comparativamente eseguiti ; e semplice ne è la ragione, chè in una emulsione grassosa in riposo (necroscopia per solito dopo 24 ore) le goccioline per reciproco contatto e compressione tendono a fondersi con le vicine dando origine ad altre più grosse. Senza contare che a causa di una probabile maggiore difficoltà del sangue lipemico a scorrere ne' tubi vasali, durante le estreme contrazioni di un miocardio che sta per arrestarsi, il sangue (in ragione e della maggior viscosità e della deficiente *vis* a tergo) incontrerà difficoltà maggiore a superare gli ostacoli e avrà quindi tendenza ad accumularsi nei capillari e precapillari e darà in morte un ingombro capillare maggiore di quanto fino a pochi minuti prima non fosse presente. Onde la conclusione che nella lipemia intensa il reperto istologico nè dalla grossezza nè dalla disposizione delle gocciole adipose autorizza a trarre induzioni sicure intorno alle condizioni del circolo quali esistevano in vita.

E ciò è assai importante, chè minor accumulo significa più libera circolazione e le dimensioni minori dei granuli adiposi rendono ancor più difficilmente comprensibile una occlusione fissa del lume ; nel caso nostro del resto le gocciole anche in morte si mostrarono grosse al massimo come un'emazia e tali in conseguenza da passare attraverso la più sottile filiera capillare e mantennero la loro individualità, mai fondendosi a costituire le *grossen wurstför-*

migen Fettgebilde descritte da Graupner e Degenhardt. Un'ultima considerazione ancora : se realmente si trattasse di vere embolie con esito in occlusione vasale anche si dovrebbero constatare quelle alterazioni cellulari, quelle conseguenze anatomiche che mai non mancano in simili casi e che avrebbero avuto tempo più che sufficiente per costituirsi (il coma dura talora anche parecchi giorni). Ma nei diversi reperti invano si cerca accenno a fatti necrotici o disintegrativi e solo troviamo che Ebstein avanza l'« ipotesi » che le embolie grassose ne' più fini vasi del rene possano spiegare la necrosi degli elementi che talora in esso si osserva. È a ritenersi quindi come fino ad ora non dimostrato che la lipemia diabetica possa provocare vere embolie grassose e tanto meno poi in conseguenza, che queste si costituiscano a base del coma diabetico. Alla affermazione di Fischer : *muss ich ein Vorkommen der Fettembolie bei Lipämie völlig leugnen*, noi crediamo in base ai nostri reperti e alle considerazioni aggiunte di poter pienamente sottoscrivere.

Il pancreas del nostro ammalato fu trovato all'autopsia di volume un po' inferiore alla norma e flaccido e, ad una accuratissima e paziente indagine istologica, perfettamente normale sia nella costituzione generale che nella singola composizione e distribuzione degli acini e degli isolotti nonchè dei loro elementi, i quali non solo mostrarono alle comuni indagini caratteri del tutto normali, ma studiati con i più fini metodi per la colorazione elettiva dei granuli di secrezione (vedi descrizione) se ne mostrarono normalmente ed abbondantemente provvisti, fornendo così la dimostrazione anatomica della normalità dei loro atti secretori ed elaborativi. Eppure il nostro è un esempio classico di quello che in patologia si è convenuto di chiamare « diabete pancreatico » non ostante che neppure in esso sia costante il rilievo di lesioni a carico del pancreas, e che viceversa siano state da molti autori (Fleiner, Baumel, Hansemann, Delamare e Thoinot, Gellé, ecc.) descritte alterazioni pancreatiche in forme di cosiddetto diabete grasso o costituzionale. Un'esauriente trattazione dell'argomento non essendoci concessa dalla natura di questo lavoro (tanto più che quanto prima se ne occuperà uno di noi, Frugoni), ci limiteremo a ricordare che nel diabete furono descritte le più diverse alterazioni a carico del pancreas, quali nei varî casi : assenza completa degli isolotti (Herzog, Ssobolew, Lancereux, Dieckhoff, Diamare, Kasakara, ecc.), accentuata diminuzione numerica degli stessi (Ssobolew, Mollaret, Thoinot e Delamare, Sauerbek, Weichselbaum e Strangl, Gellé, Dubs, Curtis, ecc.), in qualche punto ipertrofia (Lépine, Karakasceff, ecc.), lesioni esclusivamente insulari (Diekhoff, Sauerbeck, Schmidt, Wrigte, Joslin, Visentini, ecc.) e fra queste la degenerazione ialina (Opie, Ohlmacher, Gentes, Hansemann, Visentini, Reitmann, ecc.), la degenerazione calcare (Weichselbaum e Strangl), pigmentaria (Thoinot e Delamare), grassa, idropica, vacuolare degli elementi, la sclerosi insulare (Karakascheff, Guttman) e le più svariate altera-

zioni acinose, dalla sclerosi *in toto* all'atrofia, alle forme varie di degenerazione, alla sclerosi amorfa fibrillogena dissecante ecc., ora sole ed ora combinate.

E se i pareri sono tutt'ora discordi, in base alle numerose ricerche fatte per controllo e su larga scala anche su pancreas di non diabetici (rimando per l'argomento all'ottimo e recente lavoro del dott. Visentini), la maggior parte degli AA. si pronuncia per la teoria insulare ritenendo le alterazioni delle isole come proprie al diabete e talora come la sola alterazione riscontrabile in organi di diabetici. D'altra parte la dottrina esclusivamente insulare non ha ancora il suffragio di dimostrazioni dirette sicure e l'importanza degli acini è tutt'ora da vari AA. affermata e sostenuta, d'altra parte son noti casi e non pochi, di estirpazioni totali di pancreas senza diabete e di atrofia completa con scomparsa di ogni elemento (caso p. e. di Pende) senza che diabete fosse presente, e per di più si dànno casi, come il nostro, nei quali la più fine indagine istologica non solo non fa riscontrare alterazioni, ma mette in evidenza fatti (abbondantissimi granuli di secrezione) i quali depongono per l'integrità degli elementi altresì funzionale. Nè vale l'obbiezione che di fronte a simili osservazioni viene avanzata, che nulla dimostra si trattasse realmente di forme di diabete pancreatico: infatti o va pervertito il significato clinico della speciale sindrone in tal modo indicata o il nostro ne era un esempio dei più classici e manifesti... poichè non è a credersi vorrà farsi proposta di attendere caso per caso per la indicazione clinica i risultati dell' esame anatomo-patologico. Un caso isolato non autorizza a conclusioni di sorta e noi non ne facciamo: ci permetteremo solo di osservare che casi come il nostro e quelli più sopra rammentati fanno molto considerare e rendono perplessi nell'accettare dottrine schematiche o esclusiviste e che — per la forma di diabete magro — troppo accentrando in un organo, non si prendono forse in sufficiente considerazione il metabolismo generale che, se può essere (non costantemente però) direttamente influenzato e pervertito in via sperimentale aggredendo il pancreas, nulla ci autorizza ad escludere che, anche nelle forme di cosiddetto diabete magro o pancreatico, non possa esser alterato in modo primitivo e di per sè, potendo o meno coesistere — fors'anche per azione delle stesse cause perturbatrici — delle lesioni pancreatiche.

Nel rene trovammo segni di lieve nefrite acuta; non si riuscì a mettere in evidenza il glicogene nè a trovare la degenerazione ialina indicata come caratteristica dall'Armanni; non v'era spiccata dilatazione delle anse gomitolari nè idrope degli elementi.

Siamo quindi di fronte ad un processo comune qualora si consideri l'alta percentuale di albuminurici fra i diabetici ($^1/_3$ per Naunyn, 23,5 % per Von Noorden) e le lesioni renali frequentemente riscontrate (Bucco, Armanni ecc.) e sperimentalmente provocabili con l'intossicazione acida (Jaksch e Albertoni,

Nesti e Trambusti ecc.). Esisteva anche una discreta infiltrazione adiposa basilare degli elementi, il che potrebbe sembrare da riconnettersi col dato chimico ottenuto dall'ultima urina emessa e che l'analisi dimostrò contenere una certa quantità di grasso e più precisamente il 0,875 $^0/_{00}$.

È però assai difficile per non dire impossibile di stabilirne la provenienza: nè parmi razionale pensare ad un grasso di derivazione cellulare per sfaldamento di elementi ricchi in grasso e perchè l'esame istologico diede una infiltrazione solo di modico grado e non confermò una abbondante desquammazione nè diede presenza di apprezzabili quantità di grasso nel lume tubulare e perchè all'opposto non suolsi osservare lipuria in casi di intensa degenerazione grassa e sfaldamento epiteliale. Il grasso quindi probabilmente proviene dal sangue o meglio dalla linfa, ma in che modo e a che livello non è possibile affermare con sicurezza.

Un certo contenuto di grasso nelle orine di lipemici pertanto non è fatto isolato e Rösch e Riecke infatti descrissero scarsa eliminazione di grasso con le orine, per quanto a proposito delle loro constatazioni *Fischer* sospetti che si tratti di errori di osservazione notando che in casi di fortissima lipemia non ne furono trovate traccie. Recentemente però Neisser e Derlin in un loro caso col 197,1 $^0/_{00}$ di estratto etereo nel sangue, *trovarono* l'8 $^0/_{00}$ di estratto etereo nelle orine; — e nel caso nostro col 270 $^0/_{00}$ di estratto etereo nel sangue, trovammo il 0,875 $^0/_{00}$ di grasso nelle orine con un totale, per il giorno nel quale la determinazione venne eseguita, di gm. 3,5 nelle 24 ore.

Quale la genesi della lipemia diabetica?

Schematizzando, un accumulo di grasso nel sangue può esser spiegato o con un eccesso della quantità che giunge nel circolo (sia essa di origine autogena o endogena o di origine esogena o alimentare), o con un difetto dei meccanismi pei quali da esso scompare (lipolisi, deposizione) o per un combinarsi dei due fattori contemporaneamente; questo — ripetiamo — in modo ultraschematico e semplicista, ma certo però che a favore di ognuna delle ipotesi esposte sta tutta una serie di fatti e di considerazioni che successivamente sottoporremo ad esame critico nell'intento di contribuire, sulla base anche dei nostri reperti, alla dilucidazione dell'oscuro e interessante problema.

Già normalmente, a seguito di pasti molto ricchi di grasso, una certa quantità di esso — proporzionale al contenuto de' cibi ingeriti — entra nel circolo (Riecke, Löwer, Schrök, Hewson e Sedel, ecc.) determinando una da tempo nota « lipemia alimentare » che per azione di peculiari meccanismi autoregolatori (lipolisi, deposizione, ecc.) i quali tendono a mantenere sensibilmente costante il contenuto in grasso del sangue — rapidamente scompare; (persino la più intensa delle lipemie artificiali da alimentazione, quella delle oche da ingrasso e che secondo Hewson e Sedel può giungere fino al 62 $^0/_{00}$, rapidamente si attenua sostituendo idrati di C, e più rapidamente ancora

sparisce sospendendo ogni cibo, sì che il grasso del sangue di tali oche torna in breve tempo in equilibrio). Esiste quindi una lipemia di indubbia origine alimentare la quale non altro dimostra se non che *anche* per la via dei cibi ingeriti il grasso del sangue può aumentare.

Ma un certo grado di lipemia insorge altresì in condizioni perfettamente opposte e cioè nell'inanizione (Kumagawa, Rollet, Bidder e Schmidt, Kaueda, Daddi) durante la quale — dovendo gli animali digiunanti trarre i materiali energetici dalla combustione dei grassi del corpo — vengono mobilizzate forti quantità di grasso e portate dai depositi nel sangue e da questo alle cellule che lavorano; in tale caso quindi non è più questione di sorgente o genesi esogena, ma di grasso endogeno evidentemente sottratto allo stesso organismo e trasformato o semplicemente trasportato dai vari tessuti nel sangue. La prima ipotesi però, e cioè che la lipemia diabetica sia di genesi alimentare, come quella che in apparenza si offriva la più semplice ed ovvia, fu anche la prima affacciata dagli antichi osservatori, in considerazione altresì della speciale dieta alla quale questi pazienti sono abitualmente soggetti ed al fatto che, come Hoppe-Seyler dice, a causa della fame insaziabile « diese Kranken sich fast immer in der Verdauung befinden »; e fu del resto anche recentemente sostenuta con la scorta di indagini chimiche. Neisser e Derlin infatti da determinazioni comparative del grasso del sangue, de' vari visceri, del midollo, del grasso sottocutaneo, degli alimenti, del chilo ebbero cifre pressochè concordanti dal sangue e dai visceri, pur essendo il grasso del sangue risultato più povero in acido oleico e più ricco in acidi instabili solubili in acqua, e invece una concordanza assoluta e sorprendente con la determinazione di Erben del grasso del chilo, poichè:

	Grasso del chilo per Erben	Grasso del sangue nel caso degli AA.
Reichert-Meissl-Zahl.	2.25	2.10
Jodzahl.	54.42	53.6

onde conclusero per l'origine alimentare, e cioè dal grasso del chilo, del grasso contenuto nel sangue (197.10 $^0/_{00}$) nel caso di lipemia da loro descritto.

D'altra parte trattasi talora di quantità totali di grasso veramente enormi (gm. 900 nel caso ora citato, e circa gm. 700 nel nostro, calcolando a soli 2 litri e ½ la massa di sangue poichè trattavasi di un ragazzo di 13 anni), tanto che se in via di ipotesi supponiamo una alimentazione lattea pura ed ammettiamo anche che tutto il grasso giunga nel sangue e tutto vi permanga, prima di giungere a tanto grado di lipemia (che talora invece si stabilisce assai rapidamente) sarebbero necessarie quantità fortissime di latte che, come è noto, contiene circa gr. 30-35 di grasso per litro. Ed invece — senza contare che nei casi di Von Noorden delle determinazioni comparative appositamente istituite mostrarono che al mattino a digiuno il sangue conteneva appena

meno grasso che dopo l'assunzione di cibo — accanto ad osservazioni di lipemia di più o meno lunga durata in ammalati a regime alimentare o normale, o ricco di grassi, altri casi furono osservati nei quali per esser la lipemia rapidamente insorta e per aver avuto breve decorso in un periodo nel quale i pazienti assumevano cibo assai scarso e non ricco di grassi, la genesi alimentare può sicuramente essere esclusa: (l'ammalato di Stadelmann, il giorno prima del salasso non prese che un litro di latte ed anche il nostro paziente era ad una dieta assai povera di grassi e nelle ultime 24 ore non introdusse cibo). Ed evidentemente questi e non quelli hanno valore dimostrativo in quanto che — mostrando come lipemia diabetica possa insorgere indipendentemente dagli alimenti assunti — dicono che anche là ove le condizioni di nutrizione renderebbero apparentemente possibile la genesi alimentare, la lipemia invece deve determinarsi attraverso meccanismo diverso, e cioè comune a tutti i casi, poichè sarebbe strana l'ipotesi di genesi diverse di un identico fatto a seconda che questo insorge in individui a dieta diversa. Ciò pertanto non è escludere che l'alimentazione vi abbia influenza, nè importanza, poichè anzi è troppo chiaro che, *coeteris paribus*, perciò che in atto nel soggetto lipemico delle peculiari condizioni morbose tendenti allo accumulo di grasso nel sangue e incapaci di determinarne, come in condizioni normali avverrebbe, la diminuzione o la scomparsa, una alimentazione grassa non potrà che concorrere ad aumentare ed aggravare lo stato di lipemia.

Ma d'altra parte, quand'anche fosse stabilito — e vedemmo che non lo è — che tutto il grasso che si ritrova nel sangue di diabetici lipemici è di genesi alimentare, non si sarebbe fatto ancora un solo passo verso la ragione ultima dell'indagine che stiamo tentando e cioè verso la spiegazione del *perchè la lipemia si stabilisce e si mantiene*, poichè sappiamo che la lipemia alimentare fisiologica oltre ad essere generalmente di modico grado, scompare rapidamente, più rapidamente anzi di quanto possa spiegare una deposizione nei tessuti, o un processo di combustione (Cohnstein e Michaelis). Nè la conoscenza della composizione delle sostanze grasse del sangue in simili casi porta luce maggiore; è risultato infatti dalle ricerche di Neisser, che qualche ora dopo un pasto molto abbondante di latte e crema, il siero può essere torbo e lattescente con forte contenuto in lipoidi, poichè Neisser, usando il metodo di determinazione di Umber e Klemperer, ottenne: estratto etereo 10.954 $^0/_{00}$, colesterina 3.077 $^0/_{00}$, lecitina 4.440 $^0/_{00}$, e cioè una vera lipoidemia (che Klemperer chiama addirittura lipoidemia di Neisser), paragonabile a quanto da Fischer, da Umber e Klemperer e da noi stessi fu appunto trovato nella lipemia diabetica. Ma tralasciando di considerare che tale reperto è legato ad affatto particolari condizioni dietetiche, vedremo più avanti come il forte contenuto in lipoidi possa essere bene e diversamente spiegato, anche all'infuori di una speciale genesi alimentare.

Fu anche avanzata una teoria affatto opposta a quella ora discussa, paragonando e tentando di uguagliare fra loro la lipemia dei diabetici e quella da inanizione e traendo forza all'argomentazione dallo stato di magrezza di molti (non di tutti) di questi pazienti, dalla atrofia generalizzata del tessuto adiposo in qualche caso anche istologicamente constatata e dal senso subbiettivo di fame al quale i diabetici sono abitualmente soggetti, tanto più che Hurthle, sperimentando in animali digiunanti, avrebbe dal sangue ottenuto la conbinazione di colesterina con acido oleico in quantità maggiore che nella nutrizione normale. Ma trattasi di una semplice ipotesi e poco logica per di più: lipemia può insorgere infatti, non ostante una sufficiente alimentazione, in soggetti che si trovino in relativo bilancio, fu altresì osservata in diabetici grassi per la durata di persino più settimane senza che nulla autorizzasse a paragonare tali pazienti grassi e in relativo benessere ad animali in stato di inanizione; senza contare poi che in questi la lipemia è solo di modico grado e che nel problema che ci occupa ha ben più importanza la ricerca delle ragioni che permettono e mantengono l'accumulo di grasso nel sangue che non dell'origine del grasso stesso. Comunque e a tale proposito, una nozione di fatto stabilita da analisi chimiche ormai ripetute e confermate, va sempre tenuta presente (Umber e Klemperer), come quella che porta ad escludere o per lo meno a non accettare incondizionatamente la dottrina della genesi endogena e per la quale la lipemia diabetica dipenderebbe da una peculiare mobilizzazione del grasso distribuito nei vari depositi adiposi del corpo, e cioè in prevalenza almeno del grasso sottocutaneo e mesenteriale, mobilizzato in forza di particolari condizioni del bilancio, il quale, incapace di compiere la combustione degli idrati di carbonio, tenta l'utilizzazione dei grassi onde risparmiare le proprie albumine. Ed il dato di fatto è questo: che, mentre nella lipemia diabetica, per concordanza di risultati, i nostri compresi, si ha notevole aumento di lecitina e colesterina, sì da autorizzare il termine anche di « lipoidemia », che a scopo di precisione maggiore ed altresì per includere nella stessa denominazione una constatazione di fatto, abbiamo usato nel titolo di questo nostro contributo — nel grasso sottocutaneo e addominale invece, come risulta da determinazioni anche recentissime ed eseguite con gli stessi metodi di ricerca di Umber e Klemperer, non se ne contengono che quantità minime, imponderabili.

Dimostrato pertanto che la genesi alimentare, pur non potendo essere esclusa, non è, però, nè necessaria nè preponderante e in qualche caso neppure importante, sì da ritenersi come più probabile l'origine prevalentemente autogena del grasso del sangue de' diabetici lipemici, dimostrato inoltre però che non dai depositi adiposi (tessuto sottocutaneo e grasso addominale) esso può — in massima parte almeno — derivare, per la povertà di questi in lecitina e colesterina, non resta che pensarsi ad una derivazione dai vari

visceri attraverso o meno a loro processi disintegrativi. Non però nel senso di Ebstein che volle spiegare la lipemia con la degenerazione grassa dei visceri e forse del sangue stesso richiamando l'attenzione sulla presenza di goccioline anche nell'interno de' leucociti poichè non v'è chi non rilevi la sproporzione fra i due fatti e il nessun dato diretto; così come d'altra parte non bastano i due fatti della povertà di albumina e dell'abbondanza di colesterina e la cognizione che la distruzione dell'albumina diminuisce il potere lipolitico del sangue per autorizzare ad invocare, come da alcuni fu fatto, la degenerazione grassa dell'albumina del sangue nè, infine, le ricerche di Erben sul contenuto in lecitina e colesterina dei globuli rossi diabetici portano per ora alcun argomento nel presente dibattito. Più convincente invece è l'osservazione di Klemperer e Umber che l'aumento in lipoidi può far indurre una vivace distruzione cellulare: è noto infatti che la cellula è costituita non solo da albumina, ma molto più da un intimo legame dell'albumina con sostanze lipoidi (Ruhl, Overton, Höber); nello sciogliersi della trama cellulare vien scissa l'albumina e in un pari tempo si liberano le sostanze grasse che immettendosi in circolo concorrono a determare la lipemia e la lipoidemia. Ma volendo rimanere nell'ambito dei fatti, occorre qui arrestare il lavoro analitico; non praticammo ricerche chimiche sui vari visceri del nostro ammalato e le determinazioni fino ad ora pubblicate e riferentisi al contenuto in grassi, lecitina e colesterina dell'encefalo (che essendo ricco di lecitina faceva supporre potesse concorrere alla lipoidemia con processi disintegrativi legati al coma), del rene, dei muscoli non dànno apprezzabili differenze tra organi di diabetici lipemici e di controlli onde non autorizzano ancora ad alcuna conclusione sicura. Resta invece il problema principale del *perchè* molto grasso giungendo nel sangue non vada come di norma rapidamente distrutto e depositato, nel che essenzialmente sta la causa vera determinante della lipemia, indipendentemente dall'origine del grasso la quale costituisce un quesito di minore importanza.

Un aumento di grasso nel sangue in condizioni fisiologiche rapidamente si restituisce alle proporzioni normali in forza di peculiari poteri autoregolatori pei quali il grasso in eccesso o viene consumato (lipolisi) o depositato nei tessuti. Ed è appunto su tale potere lipolitico che molto si è discusso a proposito della lipemia diabetica e con risultati che non potrebbero essere più discordi, poichè — per citare solo i due più importanti e recenti lavori in argomento — mentre Klemperer e Umber concludono « Die diabetische Lipämie keinesfalls durch das Fehlen eines Blutferments verursacht ist », Fischer invece afferma: « Die letzte Ursache des Lipämie in unserem Falle (wie jeder Lipämie) ist das mehr oder weniger Vollständige Erlöschen der lipolytischen kraft des Blutes ». Conformemente ai precetti di Pflüger — « alle Resorption ist Hydrodiffusion » — il grasso del sangue prima di esser depositato nelle

cellule dei tessuti deve essere ridotto a forma solubile e fu Henriot il primo che riconobbe, al sangue normale, speciali proprietà lipolitiche attribuendole ad una sostanza capace di sdoppiare la monobutirrina ed i grassi neutri comuni ed alla quale diede il nome di « lipasi », mentre l'Arthus, riconoscendole proprietà attive solo sulla monobutirrina (etere monobutirrico della glicerina) che verrebbe scissa in glicerina e acido butirrico e non sui grassi neutri ordinari (trioleina, tripalmitina, tristearina), propose e con calore sostenne dovesse parlarsi solo di monobutirrinasi. Dagli studi pertanto di Henriot, Arthus e dei numerosissimi che in seguito si occuparono dell'argomento, risultò :

1° che la lipasi è una diastasi (è distrutta dal calore, è attenuata ma non soppressa dal fluoruro di sodio, non dializza, si può estrarre con acqua dopo precipitazione con alcool e disseccamento nel vuoto);

2° che esiste nel sangue circolante ed è probabilmente fornita dai globuli rossi (Michaelis, Cohnstein);

3° che la sua attività è fortemente attenuata, fino ad esser abolita, dalla presenza dei prodotti di scissione dei grassi e di acidi (acido acetico e numerosi altri organici e inorganici);

4° che se i prodotti di fermentazione crescono in eccesso anche maggiore, la sua azione si inverte fino ad aversi una liposintesi.

Da altre ricerche inoltre (Clerc, Achard, ecc.) è risultato:

1° che tutti i sieri, pur essendo lipasici, lo sono in proporzioni assai varie potendo distinguersi dei sieri ortolipasici (tra 15-20 con la determinazione metodo Henriot), iperlipasici (oltre a 20), ipolipasici (5-15);

2° che i sieri iperlipasici appartengono quasi sempre a diabetici e che quasi tutti i diabetici sono iperlipasici ;

3° che l'attività lipasica però quasi costantemente diminuisce quando i diabetici vanno divenendo cachettici o le loro condizioni si aggravano ;

4° che l'ipolipasi infine è di grave significato prognostico.

Ma Doyen e Morel negano che esista lipasi nel sangue normale e Klemperer e Umber non avendo ottenuto lipolisi dopo aver aggiunto al sangue lipemico in condizioni asettiche, globuli rossi normali, inclinano ad attribuire a sostanze batteriche e ad ossidazioni i reperti ottenuti dagli osservatori. Notevoli invece furono i risultati di Fischer che non avendo trovata diminuzione del grasso del sangue nè lasciandolo a lungo all'aria, nè ripetendo le determinazioni a distanze varie di tempo, nè in successivi trattamenti con alcool, estrazione in etere ed essiccamento in stufa, concluse che nel suo caso il potere lipolitico del sangue era andato perduto e d'altra parte che era da escludersi ciò dipendesse da speciali proprietà del grasso perchè avendo unito con sangue fresco normale (in guisa da fornire lipasi normale alla miscela) del grasso puro ottenuto dal sangue lipemico, osservò perdita di almeno il 54 % di

grasso. E conclude affermando che con tale reperto si esce dal campo delle supposizioni e si può riferire alla scomparsa del potere lipolitico del sangue la causa prima determinante della lipemia; e a concordante conclusione venne, per quanto indipendentemete, lo Schwarz.

Nel caso nostro, disgraziatamente, non eseguimmo ricerche atte a studiare i fenomeni lipolitici del sangue; vediamo tuttavia ciò che i risultati delle altre determinazioni e il ragionamento clinico ci permettono di dedurre. L'enorme quantità dei grassi (270 °/₀₀) e l'altissima percentuale di sostanze lipoidi (gr. 10.63 °/₀₀ di colesterina, grm. 5.11 °/₀₀ di lecitina) dimostrano che siamo dinanzi ad un pervertimento profondo e particolare del ricambio; profondo perchè sì elevato grado di lipemia non fu mai osservato e perchè le cifre ad esso più prossime (197 °/₀₀) non furono notate che eccezionalissimamente, particolare poichè la notevole lipoidemia dimostra trattarsi non di semplici differenze di grado o quantità, ma altresì di qualità. È quindi una particolare turba per la quale non tanto ha valore la provenienza del grasso dall'una o dall'altra sorgente, sia essa esogena o alimentare, sia autogena, ma la circostanza che ne permette l'accumulo e questa — se probabilmente va riferita anche al fatto che al sangue giunge grasso in copia maggiore — sopra tutto risiede nel turbato equilibrio di quelle funzioni autoregolatrici che normalmente fanno sparire dal sangue quel tanto di grasso che di fronte alla condizione fisiologica costituisce l'eccesso. E questa scomparsa — indipendentemente dal nome di lipasi o monobutirrinasi — dipende da peculiari azioni che il grasso subisce nel sangue e dal sangue, azioni, per quanto è noto, non veramente dissolvitrici come il nome di lipolisi potrebbe fare supporre, ma preparatorie alla utilizzazione dei grassi da parte dei tessuti mediante processo di saponificazione col qual termine — è risaputo — non intendesi formazione di saponi ma scissione di un etere nell'acido e nell'alcool che lo compongono. E le ricerche di laboratorio hanno radunata pertanto una serie di fatti che portano nel quesito una luce indiretta ma innegabile. È risultato che se è vero che la massima parte dei diabetici ha sangue iperlipasico e che gli iperlipasici sono per lo più diabetici, è vero altresì che il sangue dei diabetici diviene da iper, ipolipasico quando essi si fanno cachettici e quando le loro condizioni si rendono gravi; e noi ben conosciamo che la lipemia appunto suole stabilirsi in diabetici gravi e insorgere per lo più in rapporto con un peggioramento nelle condizioni generali. È risultato che l'ipolipasi in genere, specie se rapidamente costituitasi, è di prognostico grave: e noi già vedemmo quale prognosi sia solita implicare una lipemia di alto grado, anche per quest'altra considerazione che trova qui luogo opportuno e cioè che un diabetico il quale come tale non utilizza gli idrati di carbonio e come lipemico neppure sa utilizzare i grassi, deve vivere (Fischer) della propria albumina con grave danno all'organismo e per la distruzione dell'albumina di per sè

e perchè la scomposizione di questa inibisce la lipolisi e cioè a sua volta intensifica la lipemia. È risultato che il potere lipolitico del siero viene corrispondentemente diminuito, e fino anche abolito, mediante aggiunta di acidi come acido acetico e altri acidi organici ed inorganici: e (questa giusta osservazione fu avanzata da Fischer) noi ci ripeteremmo se richiamassimo qui i rapporti che, sin dalle prime pagine di questo ormai lungo lavoro, abbiamo mostrati sì frequentemente intercorrere tra acidosi diabetica e lipemia, e insistessimo sopra la manifesta importanza di questi due dati fra loro corrispondenti forniti dalla clinica e dal laboratorio. È risultato ancora che l'attività lipasica è inibita dai prodotti di scissione dei grassi ed è presumibile che la non utilizzazione di questi da parte delle cellule dei tessuti porti appunto — agli inizi almeno dello stabilirsi della lipemia, quando la lipolisi non è ancora del tutto abolita — un parziale accumulo dei prodotti della loro scissione, in tal guisa avendosi tutta una serie numerosa e complessa di fatti che concorrono al gravissimo perturbamento del ricambio organico.

L'enorme quantità di grasso accumulato nel sangue, la sua ricchezza in colesterina e lecitina, i suoi rapporti con l'acidosi e con l'accumulo dei prodotti della scissione dei grassi, la non utilizzazione del grasso da parte dei tessuti non ostante la fortissima quantità contenuta nel sangue da cui pur sono impregnati, le gravi modificazioni fisiche, chimiche e quindi biologiche del sangue, gli alterati scambi che ne debbono seguire mostrano una modificazione patologica profonda dell'intero organismo e costituiscono tale un complesso da render vano un tentativo schematizzatore di tutto subordinare ad un unico fattore morboso.

La genesi del grasso probabilmente multipla, le numerose cause che — come vedemmo — possono turbare i meccanismi autoregolatori del contenuto in grasso del sangue, il riscontro in altre e non poche contingenze di uno stato di lipemia analogo ma non corrispondente alla diabetica, il diverso reagire delle proprietà biologiche cellulari, indicano che, se va fatta parte a tutti i vari fattori — che con una analisi che sarà stata indubbiamente lunga e noiosa al lettore, ma che fu da parte nostra il più possibile minuta e completa, abbiamo passato in rassegna — allo stato attuale delle nostre conoscenze non ci è dato ancora di esprimerci con scientifica sicurezza in una semplice e recisa formula affermativa. Resta il giudizio indefinito di Von Noorden: « Eine neue qualitative Störung des Stoffwechsels mus hinzutreten » che nè le indagini chimiche, nè la logica induzione permettono per ora di specificare e determinare più di quanto — alla stregua dei nostri risultati e della analisi clinica — abbiamo cercato di fare.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD et CLERC. Archives de méd. exp. et d'anat. path., 1900, a. XII, n. 1.
ID. Compt. Rend. de la Soc. de Biol., 1902, vol. 54, p. 1144.
ALBERTONI. Archiv für Path. u. Pharm., a. XVIII, p. 236 e a. XXIII, p. 393.
ARTHUS. Journ. de Physiol. et de Path. Gén., 1902, T. IV, n. 1, p. 56 et n. 3, p. 455.
BANTI. Sperimentale, 1908, n. 1, II. p. 195.
BERNARD. Revue de Méd., vol. XXII.
BITNY-CHLIAKHTO, citato da METALNIKOFF. Arch. de Scienc. Biol. de St.-Pétersburg, T. XII, 1907, n. 4 e 5, p. 300.
BÖNNINGER. Zeitschrift f. Klin. Med., 1901, Bd. XLI.
CARRÈRE. Compt. Rend. Soc. Biol., 1899, I.
CHATIN et SONDERS. Gazz. des Hôp., 1899, n. 72.
CLERC. Thèse de Paris, 1902.
COATS. Glasgow med. Journal, XXXII, p. 95.
COMESSATTI. La Clin. Med. Ital., 1907, n. 7, p. 417.
CRISTISON. Edinburgh Med. a. Surg. Journ., 1831, Januar.
DEGENHARDT. Göttingen, 1899 (citato da NEISSER e DERLIN).
DOYON et MOREL. Compt. Rend. Académ. des Scienc., 1902 e Société de Biologie, 1902, p. 498 e 614.
EBSTEIN. Virchow's Arch. f. Path. Anat. Bd. 155, 1899, H. 3, S. 571.
ERBEN. Zentralbl. f. inn. Med., 1907, n. 44, S. 1900.
FISCHER. Virchow's Arch., 1903, Bd. 172, H. 1, S. 30.
GRAUPNER. Inaugural Dissertation, Berlin, 1898.
HAMILTON a. SONDERS. Edinburgh med. Journal, a. XXV. I, p. 47.
HANRIOT. Compt. Rend. Acad. de Scienc., 1906, p. 753 e 893.
ID Compt. Rend. Soc. Biol., 1902 e segg.
ID. Arch. de Phys. norm. et path., 1898, n. 4, p. 797.
ID. Journ. de Physiol. et Path. gén., 1902, mars.
HESS. Citato da VON NOORDEN, T. II, 1907, p. 291.
HEWSON. Lugd. Batav. 1875, S. 145, (citato da FISCHER).
JAECKLE, Hoppe-Sayler's Zeitsch. f. Physiol. Chem. Bd. 36.
JAMES. Edinburgh med. Journ., 1906, sept.
KLEMPERER u. UMBER. Zeitschr. f. Klinische Medizin, Bd. LXI, 1907, H. 1-2 e 1908, H. 3 4, S. 340.
KRAUSE. Zentralbl. f. inn. Med. 1906, n. 21, p. 540.
LANDAU. Deutsche Arch. f. Klinische Med., Bd. LXXVIII.
MENOTTI-BUCCO. Giorn. Intern. Sc. Med., a. XXVIII, 1906, n. 1.
NAUNYN. Nothnagel's Spec. Path. u. Ther., 1906.
NEISSER. Zeitschr. f. Exper. Path. u. Ther., Bd. IV.
NEISSER u DERLIN. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. LI, 1903, H. 5-6, p. 428.
PFLÜGER. Pflüger's Arch., Bd. LXXXVI, 1901.
RAUCH. Inaugural Dissertation, Leipzig, 1895.
RUMPF. Virchow's Arch., Bd. 174, 1903, H. 1, S. 163.
SCHWARZ. Deutsche Arch. f. Klin. Med., Bd. 75, 1903.
SENATOR. Deutsche Med. Woch., 1902.
SIMONELLI. Giorn. internaz. Scien. Med. a. XXIII.
SPECK. Archiv des Vereines f. Wissenschaft. Heilk., Bd. 1, S. 262.
STADELMANN. Deutsche Mediz. Wochenschrift (Vereins Beilage), 1902, n. 49.
TRAMBUSTI e NESTI. Ziegler's Beiträge Path. Anat., Bd. XV, p. 337.
VISENTINI. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia. 1907.
VON NOORDEN. Handbuch der Path. des Stoffwechsels, 1907, V. II, p. 102, ecc.
WALDVOGEL. Deutsche Arch. f. Klin. Med., Bd. 89, H. 1-4.
ZANDY. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 70.
ZERI. Policl., Sez. Med., 1903, n. 10, p. 433.

II.

Dietetica e cure fisiche

RELAZIONE (1)

del prof. VITTORIO ASCOLI - Roma.

L'importanza d'un'adatta alimentazione nello stato di salute e di malattia ha appena bisogno di essere enunciata.

In condizioni vegetative e psichiche normali essa è regolata dall'*appetito*, cioè dalla tendenza subcosciente a sopperire col nutrimento al bisogno.

Ma quando questo meccanismo fisiologico venga meno al suo ufficio o ci si propongano speciali còmpiti, quali: *modificare stati morbosi, attenuare tendenze diatesiche* o *migliorare lo sviluppo dei giovani*, viene per la medicina la necessità di dettare norme dietetiche opportune.

Queste norme consistevano, fin oltre la metà dello scorso secolo, nella scelta di cibi che l'esperienza empirica aveva stabilito convenire a singoli momenti fisiopatologici.

Lo studio scientifico della nutrizione è cominciato quando ad essa si è applicata la legge della conservazione delle forze: cioè *fu determinata la quantità di calorie che doveva essere fornita dagli alimenti perchè fosse mantenuta normale l'esistenza.*

Le recenti ricerche scientifiche hanno costituito ormai un corpo di leggi sancite dal consenso tra le analisi rigorosamente scientifiche e le esatte osservazioni sull'uomo e sugli animali.

Le sostanze che sono eliminate dall'organismo in un grado di ossidazione molto più forte di quello in cui sono introdotte liberano la *somma di energia,* che in loro era latente. La somma di energia di cui l'uomo ha giornalmente bisogno è regolata dal suo consumo, cioè dalle spese cui è costretto per mantenere costante la temperatura del suo corpo, per compiere il lavoro glandolare imposto dall'alimentazione e per mettere in attività tutti i muscoli, che entrano in gioco per qualsiasi minimo movimento. L'influenza del lavoro mentale e dei fenomeni psichici, per se stessi, è trascurabile.

Questa somma di energia si esprime in *calorie,* le quali hanno un significato fisico ben determinato e rappresentano una determinata quantità di lavoro meccanico. Le calorie vengono prodotte dalle sostanze albuminoidi, dagli idrati di C., dai grassi e anche dall'alcool che si ossidano. Queste sostanze diconsi perciò termodinamiche: ogni gruppo ha un *valore termodinamico.*

Il fabbisogno oscilla da 20-25 fino a 40-50 e più *pro chilo* e *pro die* in rapporto con le suindicate ragioni di consumo, ma anche a seconda il peso e la grandezza del corpo (meglio la massa di cellule attive) l'età e il sesso del soggetto.

---

(1) Letta al Congresso internazionale di terapia fisica di Roma.

Mentre l'organismo provvede alla esistenza sua e alle esigenze estrinseche, compie una serie di intimi processi biologici, traverso i quali le sostanze termodinamiche si ossidano e i loro residui si eliminano; una serie di processi (idrolitici, riduttivi, sintetici, trasposizioni molecolari, ecc.), per cui i tessuti sono in continua trasformazione.

All'integrità anatomica e funzionale degli organi, in questi intimi processi biologici, provvedono alimenti indispensabili, cioè, albumina e sali (*plastiche*).

Mentre per le sostanze termodinamiche importa soltanto la somma di calorie, e i singoli gruppi possono tra loro entro certi limiti sostituirsi a seconda la propria capacità calorigena, le sostanze plastiche sono per sè indispensabili, e devono introdursi in misura determinata.

L'albumina indispensabile costituisce un valore limite che gli studî recenti hanno fissato a 50-60 gr. *pro die*, nello stato di equilibrio nutritivo. I sali si ritrovano in sufficienti proporzioni negli alimenti ordinari. Dev'essere regolato solo il cloruro sodico, il quale, mentre in proporzioni ben precisate entra nella costituzione dei tessuti, adempie uffici importantissimi negli scambi organici.

Questo duplice ordine di funzioni spetta in modo anche più largo all'acqua. Il bisogno d'acqua è assai variabile: dipende dalle condizioni estrinseche di vita e dall'alimentazione.

L'organismo si giova ancora di sostanze stimolanti (droghe, caffè, ecc.): alcuni degli elementi calorigeni stessi, come l'albumina e l'alcool, riescono veri e proprî eccitanti.

Il consumo totale che ha l'organismo può essere calcolato con precisione soltanto determinando e le sostanze introdotte e le sostanze espulse.

Il bilancio dell'N si fa confrontando l'N utilizzato [cioè N (alimenti) — N (feci)] dagli alimenti con l'N emesso con le urine: esso ci istruisce sul ricambio dei tessuti dell'organismo.

La quantità di O_2 assorbito e di CO_2 espulsa per il respiro ci mostrano l'intensità della produzione in calorie: il loro rapporto $CO_2 : O_2$, cioè il quoziente respiratorio, fornisce un apprezzamento generico per giudicare quali delle tre sostanze termodinamiche vi abbia specialmente contribuito.

Il bilancio organico negli animali mostra precisione quasi matematica. Per l'uomo la precisione si raggiunge per l'N; ma necessità di tecnica fanno sì che soltanto valori approssimativi si raggiungano per il ricambio gassoso.

In complesso però anche per l' uomo il comportamento del ricambio organico totale è abbastanza chiarito rispetto a molte circostanze fisiologiche e patologiche.

Quando invece si voglia dedurre dall'esame di componenti organici e anorganici delle urine e dall'andamento di altre funzioni eliminatrici (intestinale, polmonare), in qual modo il ricambio organico si alteri qualitativamente, fra le disparate condizioni di esistenza, allora le difficoltà aumentano a mille doppi. E tanto più aspre risultano in quanto all'uomo non sono applicabili se non con rigorose precauzioni e con molte riserve i risultati di analisi su animali.

Gli organismi viventi tutti obbediscono egualmente alle grandi leggi della natura organica: per quanto si riferisce ai fenomeni valutati *in toto* sono quindi comparabili. Ma esistono variazioni qualitative inerenti a ciascuna specie animale. Senza ricordare differenze del ricambio tra gli animali da esperimento di laboratorio e

l'uomo (preferenza per alcune albumine, tolleranza di singoli idrati di C, assimilazione per i grassi, reazione alla diminuzione dell'acqua, bisogno di sali), accenniamo che per l'uomo sono precisate le influenze indotte nel ricambio dal clima, dalla razza, dall'età e sesso, dal modo di vestire e dalle abitudini.

I metodi esatti di analisi esigono abilità di tecnica e grande impiego di tempo: i così detti *metodi clinici* sono fallaci.

La difficoltà di istituire ricerche concludenti è quindi immensa. Malgrado che negli ultimi 20 anni si sieno accumulate ricerche in gran copia, pure i risultati definitivi intorno ai processi intimi della nutrizione non sono troppo copiosi: dati contradditorî popolano ancora questo campo di studî assai accidentato e pieno di insidie. Si direbbe quasi che le ricerche fatte finora abbiano servito piuttosto a mostrare le difficoltà di precisare le condizioni dell'esperimento e di cavarne conclusioni legittime, anzi che a fornirci dati incontrovertibili. Certo però i fenomeni nel loro andamento d'insieme dai nuovi studî sono usciti illuminati chiaramente da punti di vista svariati, che ne fanno intendere la complessità e giudicare con circospezione il meccanismo.

Se (in questo microcosmo, agitato da influenze che ne perturbano la vita in svariati sensi) passiamo a studiare come i mezzi fisici, adoperati dalla igiene e dalla terapia moderna, modificano il ricambio, ci accorgiamo subito d'avere davanti un argomento ricco d'attrattive. Vi si connettono problemi di biologia intricati, la cui soluzione è reclamata dalle frequenti e larghe applicazioni della pratica.

Infatti che si abbia a favorire l'indurimento o l'irrobustirsi d'una tenera esistenza, a corroborare un organismo infralito (per qualsiasi causa), a correggere una tendenza morbosa, e persino a curare molte malattie interne che alterano la nutrizione, noi volgiamo oggi, istintivamente e saviamente, lo sguardo a due ordini di mezzi:

1° alimentare convenientemente il soggetto;

2° collocarlo in adatte condizioni di esistenza.

Nelle infezioni, nei tumori e nelle malattie che hanno portato lesioni di singoli organi bisogna aggiungere, ai vantaggi che risultano da tali provvedimenti generali, l'uso di sostanze medicamentose o gl'interventi chirurgici.

Mettere l'organismo nelle adatte condizioni di esistenza non significa altro che *scegliere i più convenienti mezzi di cui dispone la terapia fisica*. Essa è così da noi tutti applicata a ogni piè sospinto. E poichè i nostri consumi dipendono precipuamente dalle condizioni esterne di esistenza, sia che richiedano speciale regolazione del calore animale, sia che impongano lavoro muscolare, ed i consumi richiedano una alimentazione congrua, l'importanza della questione che abbiamo davanti rifulge in tutta la sua chiarezza.

Misurando se stesso, il vostro relatore ritiene doveroso per lui, utile per il progresso delle idee, attenersi strettamente ai risultati degli studî scientifici sul ricambio, per quanto monchi essi sieno. La base d'ogni vero progresso non può essere che nei fatti bene precisati.

***

Epperò cominceremo con l'esaminare quali modificazioni portino i più comuni mezzi fisici sul ricambio organico.

Cominciamo dal clima e fattori che lo costituiscono.

La *luce solare* pareva non solo dogmatico, ma suffragato da esperimenti, che stimolasse la nutrizione e accrescesse i processi di scambio. Per quanto quest'opinione sia ancora da taluno sostenuta, non viene comprovata in modo assoluto nè da ricerche sugli animali nè da ricerche sull'uomo. Le alterazioni del ricambio sarebbero secondarie all'attività maggiore che per lo più accompagna la visione della luce: se l'attività muscolare si sopprime, il ricambio rimane presso che immutato.

La *temperatura fredda o calda* dell'ambiente esercita sul ricambio una certa influenza. I forti raffreddamenti e i riscaldamenti dell'atmosfera aumentano di un poco il ricambio se bruschi: quasi punto se si verificano in modo graduale. Negli esperimenti sugli animali le modificazioni sono assai più forti di quanto si verifichi sull'uomo; poichè questi è dagli abiti quasi sempre tenuto a temperatura costante, e in quanto dispone di più delicati ed efficaci congegni di regolazione del calore animale. Non v'è bisogno che insista sulla termoregolazione fisica e chimica così bene illustrata recentemente da RUBNER. Ma è importante accennare che oscillazioni forti dal normale non si verificano nel ricambio fino a che la temperatura del corpo non si abbassa, ma specialmente fino a che non s'innalza.

Degli altri più noti fattori atmosferici: umidità e movimento dell'aria, si può dire che non modificano o modificano insensibilmente il ricambio. Solo il vento freddo agirebbe come i bruschi raffreddamenti.

Conforti molto mediocri riceve anche la indubbiamente benefica azione dei climi di montagna e del soggiorno al mare: le ricerche dirette sul ricambio dimostrano aumento dei processi del ricambio; ma lievi e neppure costanti.

Si possono osservare negli individui che di recente pervengono nel nuovo clima; si perdono quindi di lì a poco.

Mirabilmente concordano i fatti clinici e i dati sul ricambio per quanto si riferisce alla attività muscolare. Se fin da LAVOISIER e poi da PETTENKOFER, VOIT, SPEX, ecc., era dimostrata l'influenza del lavoro muscolare sul ricambio organico, è stato ai nostri giorni direttamente provato l'andamento parallelo tra spendita di forza e intensità del consumo organico.

Il grado con cui cresce il consumo nel lavoro muscolare è stato in modo preciso calcolato per molte specie di lavoro che interessano al medico: passeggio in piano, in lieve salita, in salita rapida, nel ciclismo.

Per il ricambio organico il lavoro muscolare è il più efficace promotore, in quanto affretta il circolo locale, aumenta l'attività degli organi respiratorio e circolatorio, modifica la funzione chimica e meccanica dell'apparecchio digerente; la pelle s'irrora abbondantemente e suda; il rene risente di necessità l'influenza di tanto perturbamento delle funzioni vitali.

Tutti gli organi sono eccitati a più forte lavoro, e quando lo stimolo si mantenga in limiti fisiologici viene ad essere migliorata la nutrizione generale. In gradi estremi di lavoro o per sforzi protratti si arriva ad un innalzamento della temperatura del corpo che conduce poi per se ad una forte e rapida dissoluzione della sostanza organica e quindi ad un ragguardevole aumento del consumo.

L'attività muscolare si compie essenzialmente trasformando l'energia chimica potenziale, immagazzinata nell'organismo, in lavoro meccanico ed in calorie. Per questa trasformazione i tre gruppi di sostanze termogenetiche possono tra loro scambiarsi.

Ma la carne, probabilmente per le sue azioni collaterali eccitanti, si mostra in pratica un coefficiente assai prezioso.

Neppur qui mancano le influenze capaci di turbare la semplicità della ricerca: il clima e la temperatura in cui l'esercizio si compie, lo stato del sistema nervoso del soggetto, la capacità funzionale degli organi che entrano subordinatamente, ma necessariamente, in maggior lavoro: tutto ciò deve tenersi in considerazione prima di prescrivere o consentire un certo lavoro muscolare.

Altre influenze sono relative all'esercizio in sé, e precisamente alle necessità di sforzo che richiede, alla sua durata, alla facoltà che lascia valutare la stanchezza. Sono tutti elementi del massimo valore. Il ciclista, a causa del poco sforzo che compie nell'unità di tempo, s'accorge poco del sopravveniente esaurimento e spesso s'abbandona a limiti eccessivi di stanchezza. In capo ad essi qualche volta c'è stata la morte.

L'*abitudine* che ha tanta importanza nella vita è stata studiata anche rispetto al lavoro muscolare.

L'*allenamento* aveva ricevuto dall'esperienza volgare, nello *sport* di ogni genere, una importanza di prim'ordine. Gli studî sul ricambio dimostrano in modo evidentissimo che per lo stesso lavoro il consumo organico diminuisce in un soggetto quando egli è allenato.

Un contrasto stridente tra i risultati delle analisi del ricambio e quelli terapeutici si ha nel massaggio dei muscoli. Ad esso segue un senso di refrigerio locale e generale, un senso di benessere, ch'è stato spesso interpretato come effetto di una più attiva e rapida eliminazione di sostanze dannose, come un ricambio più attivo e restauratore: le modificazioni constatate nei processi nutritivi sono invece tanto piccole da entrare nei limiti degli errori. Gli innegabili benefici del massaggio si possono spiegare con ciò che i muscoli ed il sistema nervoso diventano più volenterosi e capaci di lavoro.

Come per la kinesiterapia ha certo importanza la disciplina del lavoro muscolare, così per la clinica merita menzione il *riposo a letto*. Il consumo organico nel riposo è ridotto a proporzioni veramente minime rispetto al periodo di lavoro. Ove si tratti di soggetti deboli, con facile esaurimento, con scarsa capacità degli apparecchi digestivi, il riposo diventa la base della cura: quando vi si unisca una dieta che racchiuda un sufficiente numero di calorie e nel tempo stesso sia di facile assimilazione, si apre la via migliore per la guarigione.

Mi fermerò brevemente sui bagni.

Se i bagni d'acqua fredda (immersione o doccie) alterino per sè il ricambio organico, non può affermarsi con sicurezza. Le modificazioni osservate da molti autori, raggiungono anche proporzioni elevate, oltre il 100 %; ma devono ascriversi per la massima parte ai movimenti volontari ed involontari che sono eseguiti nel bagno.

Un sicuro aumento del consumo organico dipendente dal bagno comincia quando la temperatura del corpo discende sotto la norma.

Similmente i bagni d'acqua calda dànno per sé stessi aumento del ricambio totale, se con essi aumenta la temperatura del corpo. Allora possono verificarsi dei gradi di consumo organico quali si hanno appena in gravi processi febbrili.

Analogamente ai bagni d'acqua calda, agiscono i bagni di sabbia calda o di fango: inoltre i bagni ad aria calda e i bagni di luce solare od elettrica.

I bagni di temperatura *indifferente* non portano in sè stessi alcuna modificazione al ricambio.

Ma nell'azione dei bagni d'ogni sorta è d'uopo mettere in conto l'azione che viene esercitata dall'acqua o dall'aria sulla importante funzione della pelle.

Dalle proprietà dell'acqua e dell'aria e dalle sostanze in esse rispettivamente contenute viene irritata la pelle e sono provocati dei risentimenti riflessi sulla funzionalità degli organi interni, specialmente sulla capacità funzionale del sistema nervoso. Da fatti riflessi dipende gran parte dei fenomeni consecutivi al bagno che l'esperienza clinica ha utilizzato.

Non intendo occuparmi delle cure d'acqua minerale per uso interno. Qui, infatti, si ha un'azione diretta delle acque (a causa delle loro proprietà fisiche e chimiche), alla quale si aggiungono i molteplici coefficienti derivanti dal cangiamento di clima e di abitudini.

Degli effetti delle varie specie di applicazioni elettriche e dei raggi X sulla nutrizione dell'uomo troppo poco è noto perchè si possa trattarne in una relazione con indirizzo clinico.

In riassunto, i mezzi fisici di cura agiscono variamente sul ricambio totale: il più energico è il lavoro muscolare attivo. Fino a che i meccanismi regolatori restano sufficienti a mantenere costante la temperatura del corpo, le influenze termiche non riescono a modificare il ricambio in modo sensibile; ma al di là di certi limiti perturbano la regolazione termica, ed allora il freddo, ma specialmente il caldo, danneggiano per sé potentemente il protoplasma cellulare.

Un altro fatto ancora risulta evidente dall'esame dell'azione dei mezzi fisici sul nostro organismo: è che *i risultati clinici non sono spiegati dai cangiamenti nutritivi che da essi risultano.*

Da ciò non deduciamo che l'osservazione clinica sia erronea, o che gli studî analitici sul ricambio siano inutili; deduciamo invece che le condizioni delle analisi le rendono di necessità spesso affatto insufficienti ad abbracciare la complessità del fenomeno clinico.

Ogni mezzo fisico che agisca nel nostro organismo mette in giuoco congegni numerosi. Influenza specialmente il sistema nervoso sia attraverso gli importantissimi fenomeni vasomotori, sia mediante le sensazioni psichiche. Basterebbe l'osservazione banale che alla più parte delle applicazioni fisiche segue *immediato* il senso di benessere e una maggiore alacrità delle funzioni mentali e una spigliata prontezza ai movimenti muscolari, per obbligare ad annettere massima importanza al sistema nervoso.

Una congerie di fatti clinici bene definiti dimostra il rapporto strettissimo che corre fra lo stato psichico e lo stato nutritivo. Basterebbe pensare che, sollevandosi le forze nervose, migliora l'*appetito*, per spiegare in certo modo alcuni beneficî delle cure fisiche.

Le modificazioni del ricambio si ricercano nel tempo che un mezzo fisico è applicato o poco dopo: non depongono in un senso determinato se non quando sono cospicue. Ciò avviene, ripetiamo, solamente sotto l'influenza del lavoro muscolare

attivo e quando le cellule dell'organismo siano portate ad una temperatura differente dal normale.

Negli altri casi il ricambio non mostra risentire dall'uso delle cure fisiche influenza notevole, ma può ben darsi che in seguito all'intervento (specie se rinnovato) di mezzi che modifichino le condizioni di esistenza, si orientino le funzioni vegetative in modo più perfetto: in tal caso modificazioni anche lievi, purchè durature, sono in grado di raggiungere effetti clinici superiori a quanto rende palese l'analisi di un breve periodo del ricambio organico.

Concluderemo pertanto che le analisi devono divenire sempre più minuziose ed esatte e protratte; ma che, sino a quando i risultati non s'accordino con la clinica, cioè con la semplice ed accurata osservazione dei fatti, dovremo invocare l'intervento di altri coefficienti nella esplicazione dei loro effetti. E ci si consentirà che, in modo provvisorio, usiamo tuttavia le espressioni generiche e complessive che *è migliorata l'attività cellulare* o che *è stimolata la energia nutritiva*, per affermare gli effetti delle cure fisiche.

***

Resta ora a vedere come una tale azione dei mezzi fisici venga impiegata in medicina e in quale modo debba associarsi alle norme dietetiche per integrarne i benefici.

Naturalmente, facciamo astrazione dalle numerose indicazioni che le cure fisiche hanno per malattie locali: traumatismi, malattie organiche del sistema nervoso centrale e periferico, deformità, malattie articolari e muscolari, ecc. E volgiamo specialmente la nostra attenzione agli stati fisiopatologici dipendenti da ragioni generali o da alterazioni (anatomiche o funzionali) di uno o più organi; agli stati fisiopatologici cioè che da un prolungato e sistematico metodo di vita possono venire influenzati in modo sensibile.

Possiamo farne due categorie: in una categoria si tratta di raggiungere effetti quantitativi, nell'altra effetti qualitativi.

Nella prima noi metteremo quelle condizioni in cui si voglia aumentare o diminuire la massa totale del corpo o anche sviluppare qualche organo in modo speciale.

Un soggetto per qualsiasi ragione indebolito (convalescente, esaurito da strapazzi) sarà vantaggiato da una cura di riposo a letto più o meno assoluto. L'alimentazione avrà un valore in calorie superiore a quanto è richiesto dalle condizioni di esistenza, così che un certo numero vada a beneficio dell'aumento della massa corporea; risulterà dei tre gruppi di elementi calorigeni, e sarà un po' ricca in sostanze albuminoidi come più toniche e meglio capaci di accrescere il parenchima organico; l'acqua inoltre sarà in quantità tale da rendere facili tutti gli scambi organici.

L'appetenza al cibo e la tonicità del sistema nervoso saranno favorite da un clima adatto. A promuovere le funzioni si uniranno le applicazioni elettriche ed il massaggio.

Un tal metodo di cura conviene ai nervosi molto indeboliti e agli ptosici. Ma se le forze del soggetto non sono troppo depresse o quando sono abbastanza risollevate, alla cura del riposo deve gradualmente sostituirsi il moto prima passivo,

quindi attivo all'aria libera. Nel moto attivo, che può essere graduato benissimo, si accresce la nutrizione e la forza del sistema muscolare; si provoca inoltre un attivo svolgimento di tutte le altre funzioni.

Il moto attivo, meglio se all'aria libera, bene proporzionato allo sviluppo e alla forza dei muscoli, interverrà come elemento fondamentale di cura quando si voglia irrobustire adolescenti od allenare allo *sport*. In tali casi esso sarà progressivamente e gradualmente accresciuto.

Qui l'empirismo nella preparazione dei cavalli da corsa e nell'addestrare gli uomini a varie specie di *sport* ha preceduto le ricerche scientifiche. Esse sono venute a dare fondamento e a porre limiti ai metodi pratici di allenamento. Il vitto crescerà in valore termodinamico col consumo per il maggior lavoro muscolare, e conterrà abbondante, benchè non eccessiva, proporzione di albuminoidi; moderata quantità di idrati di C. e specialmente di grassi; gli alcoolici e nervini molto scarsi e perfino l'acqua limitata.

I bagni indifferenti e le docce, o i bagni tiepidi completeranno la cura.

Come tipo opposto di trattamento può considerarsi quello di diminuire la massa del corpo di un soggetto. Il còmpito dev'essere qui bene valutato: accenno a casi di modica pinguedine in individuo mangiatore, relativamente giovane e robusto.

In tal caso il vitto basta sia capace di sviluppare una somma di calorie minore di quella richiesta dal soggetto (non mai però minore di $^1/_3$); basta contenga molti albuminoidi e sia costituito da alimenti che o per il volume o per la natura loro inducano presto senso di sazietà: l'acqua sia limitata nel corso dei pasti, perchè l'appetenza sia minorata, ma non tanto che venga a danneggiare il protoplasma cellulare. Dei mezzi fisici convengono: lavoro muscolare, per specie e per durata rispondente alla capacità funzionale dei muscoli e degli altri organi; bagni caldi, che possono spingersi, se non deteriorino troppo le forze e infiacchiscano il cuore, fino ad aumentare la temperatura del corpo; massaggio che renda alacri le forze.

L'indirizzo di questa cura è un po' più difficile che i precedenti. Essa infatti mira a scemare il deposito di grasso, e a rispettare la provvista albuminosa. Pur troppo, i due scopi si raggiungono difficilmente insieme: se una certa massa di grasso si perde, fatalmente si consuma un po' anche di albuminoidi.

Se si tratta di pinguedine in soggetto debole, un tal sistema può riuscire dannoso, e va modificato, tenendo limitata la sottrazione di calorie e le ragioni di consumo. Bisognerà aggiungere dei tonici. Si ha qui non più un còmpito esclusivamente *quantitativo*, ma anche *qualitativo*. Questo gruppo di casi può servire di passaggio all'esame dei casi della seconda categoria.

Sono *vere malattie*, laddove nella prima categoria si comprendono condizioni pressochè fisiologiche.

A non tediare con esemplificazioni eccessive, esaminerò in modo complessivo queste *malattie* in cui il fenomeno essenziale è rappresentato da un disordine qualitativo della nutrizione o di ordine generale o in rapporto alla lesa funzionalità sia di un organo sia di un complesso di organi armonicamente funzionanti.

Qui i nostri procedimenti curativi debbono combattere, oltre che la deviazione del ricambio, anche le cause che l'ingenerano: cause riposte in disturbi duraturi

per eccessi o disordini dietetici, cause derivanti da deficienze funzionali già costituitesi per fatali tendenze ereditarie o per irremediabili usure di organi (da veleni, infezioni, ecc.).

La deviazione del ricambio può consistere nell'incompleta elaborazione di sostanze che sono introdotte con l'alimentazione, o che nascono nella distruzione dei tessuti. Dalle sostanze madri ai prodotti che vengono espulsi dall'organismo intercede una serie di corpi che normalmente subiscono progressive riduzioni, o si uniscono tra loro in sintesi, oppure si coniugano perdendo in tossicità e venendo più presto allontanati dall'organismo. Sono i corpi cosidetti *intermedi*. Essi in molte malattie (come il diabete, la gotta, la polisarcia ed altre più rare quali l'alcaptonuria, la cistinuria), sono più o meno tardi eliminati allo stato tossico o restano depositati in alcuni tessuti. L'organismo risente i danni generali dell'intossicazione, e può presentare lesioni locali più o meno importanti e caratteristiche.

A meglio intendere la specificità dell'alterazione è utile ricordare che generalmente soltanto un gruppo di prodotti intermedî non è bene elaborato; di rado, e per lo più in stadi tardivi, è alterata l'elaborazione di più gruppi di prodotti intermedî.

A bene definire tali corpi sono precipuamente indirizzate le ricerche e gli sforzi degli odierni studiosi del ricambio organico. È una pagina quasi bianca, in cui sono segnati parecchi nomi già illustri e pochissime proposizioni scientificamente esatte e clinicamente utili.

Che azione spiegheranno qui i mezzi fisici?

Essi non hanno azione *qualitativa*; ma, rialzando l'*energia nutritiva*, possono in certo modo conferire all'organismo la virtù di meglio *indirizzare gli scambi organici*. Queste sono — l'abbiamo detto — espressioni molto vaghe, e i mezzi adatti — specie clima, bagni tiepidi, docce, movimenti, ecc. — possono convenire indifferentemente per molte condizioni disparate.

Essi possono anche facilitare le eliminazioni (bagni caldi), ed eccitare (bagni, movimento attivo) le scomposizioni; ma anche in ciò nulla vi è di speciale per l'alterazione che costituisce l'essenza dello stato morboso.

Non cessano perciò i mezzi fisici dall'essere coefficienti utilissimi nella cura di tali malattie della nutrizione, ma giovano per vie indirette e subordinate.

Molto meglio corrisponde la cura dietetica, che precisa la quantità di alimenti da somministrare e appresta a preferenza quei cibi dai quali non derivano i prodotti male elaborati; con la copia di liquidi facilita (quantunque in limiti stretti e per tempo breve) l'eliminazione dei prodotti; o introduce sostanze capaci di associarsi ad essi per svelenarli.

Di azione complessa, in rapporto alla composizione delle acque, alla loro temperatura, al loro stato fisico ed assorbilità, e alla copia in cui si introducono, nonchè in rapporto al cangiamento di clima, di vitto, d'ambiente, ecc., ma certo efficacissime sono qui le cure di acque minerali.

Oltre che da turbata elaborazione dei prodotti *intermedi*, l'alterazione qualitativa del ricambio può provenire dall'accumulo di sostanze venefiche all'organismo; derivi quest'accumulo da deficiente depurazione o da produzione abnorme, sia per quantità, sia per qualità. Si hanno così i processi di *auto-intossicazione*.

Le malattie in cui più frequentemente le auto-intossicazioni s'incontrano sono i disturbi gastro-intestinali, la nefrite, l'epatite, ecc. Qui le cure fisiche, intese nel senso stretto, hanno un còmpito anche minore: tutt'al più giovano a facilitare le eliminazioni o a migliorare la funzione di qualche organo. Importanza somma spetta invece alla dietetica. Non di rado giovano assai le cure di acque minerali.

In tutte le *alterazioni qualitative* della nutrizione, ad una dieta opportuna per contenuto in calorie e per composizione, si associerà l'uso di sostanze eterogenee all'organismo, i veri *medicamenti*, che neutralizzino i veleni (gli alcalini nell'intossicazione acida), che aiutino l'espulsione delle sostanze dannose (diuretici, purganti), che rivestano in certo qual modo una virtù specifica sul processo morboso (tiroide nel mixedema, colchico nella gotta, ecc.).

In ogni caso la sapienza e la forza del medico sta nel precisare le condizioni morbose del soggetto e nel proporzionare i mezzi fisici e la dietetica e i medicamenti a queste condizioni morbose, nonchè alle ragioni individuali dell'età, sesso, peso, e costituzione.

*
* *

Noi possiamo adunque concludere:

1° Una buona indicazione dietetica deve derivare dalle conoscenze del comportamento del ricambio organico. Questo può oggi valutarsi in modo abbastanza preciso.

2° Dei mezzi fisici usati nell'igiene e nella terapia il movimento muscolare è per ora l'unico per cui *si conoscono* le corrispondenti esigenze dietetiche. Gli altri agiscono sulla nutrizione o in modo troppo blando perchè risulti alle analisi o piuttosto in modo indiretto.

3° L'impiego degli altri mezzi fisici non reclama per se stesso speciali indicazioni dietetiche: esse sono subordinate alle condizioni fisiopatologiche per cui le cure fisiche sono prescritte.

4° L'associazione di adatte prescrizioni circa la dietetica e le condizioni esterne di esistenza costituisce una grande sorgente di benefici per l'igiene, nonchè per la cura di gran parte delle malattie interne.

I rapporti tra dietetica e cure fisiche devono diventare sempre più intimi e determinati.

5° Per rinforzare soggetti deboli, e per favorire la nutrizione generale, o per allenare il sistema muscolare, i sullodati due ordini di fattori possono non solo bastare, ma addurre i più lusinghieri risultati.

6° Nelle malattie in cui è modificata l'elaborazione dei *prodotti intermedi* del ricambio, le cure fisiche giovano potentemente ad accrescere i risultati d'una dietetica bene preordinata, anzi ne costituiscono il saldo fondamento.

7° Nelle malattie con *auto-intossicazione* le prescrizioni dietetiche hanno importanza massima, le cure fisiche subordinata.

8° In ogni caso le ragioni del successo stanno nell'*individualizzare* sia le condizioni morbose, sia le prescrizioni curative.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. O. BARBACCI

Su di un caso di echinococco del cuore

per il dott. BRUNETTO BAECCHI.

(*Continuazione, vedi fasc. 1*).

Terminata in tal modo l'esposizione dell'esame istologico passiamo adesso alle molteplici considerazioni che il caso è in grado di suggerire.

I casi di echinococco del cuore finora descritti non oltrepassano il numero di 58. Di essi 40 sono raccolti dal Bosseljoon (1) nella sua dissertazione inaugurale: un altro è ricordato dallo stesso autore ed appartiene alla statistica del Drixelius (2): altri tre sono citati dal Patella (3) ed appartengono al Williamson (4), al Wunderlich (5) e all'Hadden (6): un caso appartiene al Ducastel (7) ed è riportato dal Dévé (8) nel suo lavoro sull'echinococcosi secondaria: un altro caso, pure riportato dal Dévé, appartiene al Bernheim (9), che però interpreta la ciste come insorta primitivamente nel pericardio: ma noi, d'accordo in ciò col Dévé, lo mettiamo tra gli echinococchi del cuore e ne diremo in seguito le ragioni: otto casi sono brevemente riassunti dal Mariotti-Bianchi (10) in un suo recente lavoro dove illustra a sua volta una osservazione del genere: un altro appartiene alla statistica del Kokal (11) ed uno finalmente è stato riportato dal Chiari (12).

Per quel che riguarda la localizzazione delle cisti nelle due metà del cuore, dall'esame di 46 casi, in cui ho potuto avere notizie precise in proposito, risulta che 17 volte era colpita la metà destra, 16 volte la metà sinistra: in 9 casi era colpito il setto (sporgendo le cisti 5 volte dal lato destro, 3 volte dal lato sinistro ed una volta da ambedue i lati): in 4 casi la lesione era bilaterale e fra questi ultimi è compreso anche quello da me riferito.

(1) BOSSELJOON. *Ueber Ekinokokken im Herzen.* In Diss. Giessen, 1904.
(2) DRIXELIUS. Loc. cit.
(3) PATELLA. *I neoplasmi del cuore.* Conferenze cliniche ital., 1898.
(4) WILLIAMSON. Allg med. Zeitung, 1864.
(5) WUNDERLICH. Arch. f. phisiol. Hei k., 1858.
(6) HADDEN. Trans. of the pathol Soc London, 1888.
(7) DUCASTEL. Bull. Soc. anatom. de Paris, 1870.
(8) DÉVÉ. *De l'Echinococcose secondaire.* Paris, 1901.
(9) BERNHEIM. Tesi di Cornet. Nancy, 1878
(10) MARIOTTI-BIANCHI. Bull. Soc. Lancisiana degli Ospedali di Roma, anno XXVII, fascicolo IV.
(11) KOKAL. Wiener klin. Wochenschr. 1901, n. 4.
(12) CHIARI. Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellsch., 1905.

Riguardo al sesso, quello maschile fu colpito molto più frequentemente di quello femminile: così su 40 casi, 25 volte si tratta di maschi e 13 soltanto di femmine.

Il volume delle cisti osservate varia moltissimo: così nel caso di Mettenheimer (1) la ciste era grossa come un pisello, mentre quella descritta dal Bugeti (2) era grossa come un pugno e quella di Holmes Coote (3) era così voluminosa che comprimeva all'indietro ambedue i polmoni: anche quella del mio caso, che raggiungeva le dimensioni di una grossa arancia, rappresentava uno degli esemplari più voluminosi di echinococco del cuore che fino ad ora siano stati descritti.

L'echinococco del cuore per lo più non si trovò accompagnato da altre manifestazioni parassitarie in altre parti del corpo: così su 54 osservazioni la localizzazione era esclusivamente cardiaca 40 volte, mentre in soli 14 casi coesistevano cisti in altri organi, per lo più nel fegato e nei polmoni.

Finalmente per quel che riguarda il numero delle cisti riscontrate nel cuore nelle singole osservazioni, su di un totale di 53 casi ne resultano 15 con echinococchi multipli e questi quasi sempre poco numerosi.

***

Ma si tratta realmente nel caso nostro di echinococco primitivo del cuore? La disseminazione echinococcica nei dintorni immediati della grossa ciste, nonchè quella per tutto l'àmbito pericardico dovendosi ritenere, come meglio dimostreremo tra breve, quale un avvenimento del tutto secondario, è di questa grossa ciste che preme quindi di porre ben in evidenza la sede primitiva di sviluppo: ciò non può manifestamente esser avvenuto che a livello di uno di questi tre punti: o nella faccia interna del polmone destro, o nel cellulare mediastinico contiguo o nella parete dell'orecchietta destra.

Quanto al polmone è facile escluderlo quando si pensa che quest'organo è estremamente compressibile e quindi una ciste echinococcica sviluppatasi primitivamente in esso sarebbe aumentata tutta a sue spese o, se si vuole, solo una piccola parte avrebbe potuto perforare il mediastino per raggiungere l'orecchietta destra, il che non corrisponde al reperto necroscopico, che ha dimostrato essere una buona metà della ciste decisamente extrapolmonare: ma più eloquente ancora è in proposito il responso dell'esame istologico che fa rilevare la continuità perfetta del foglietto pleurico viscerale e solo fatti di compressione da parte del polmone. Per quel che riguarda il cellulare mediastinico destro dobbiamo anzitutto far notare come se teoricamente un em-

(1) Mettenheimer. Monatshefte f. rationelle praktische Aertze XXII, pag. 337.
(2) Bugeti. 32 Vanderversammlung Ungarisch. Aertze und Naturforsc. in Klausenburg, 1903.
(3) Holmes Coote. Medical Times, 1854, pag. 156.

brione esacanto può per la circolazione generale esser portato fino al cellulare sottopleurico e sottopericardico per subirvi l'evoluzione cistica, il fatto resta però in pratica del tutto eccezionale, come resulta anche da un recente lavoro del Dévé (1). Inoltre si potrebbe anche qui fare osservare come, dato questo insediamento primitivo, la ciste avrebbe sempre trovato maggior agio a svilupparsi dal lato del polmone piuttostochè dal lato dell'orecchietta e ciò per le ragioni suesposte, senza anche considerare che il cellulare mediastinico posteriore, molto lasso, le avrebbe offerto un terreno favorevolissimo di sviluppo. Infine trovandosi la ciste tra i due foglietti, pleurico e pericardico, e spingendosi maggiormente dal lato del polmone avrebbe dovuto con più facilità rompersi ad un dato momento nella cavità pleurica piuttosto che nella cavità pericardica, come in realtà essa ha fatto, cosa che dimostreremo a suo luogo.

Per esclusione quindi siamo indotti a ritenere essere stata la parete dell'orecchietta destra sede primitiva di sviluppo del parassita: ma non per il solo carattere negativo dell'esclusione siamo portati a questo credere: ne confortano in ciò anche argomenti di carattere positivo. Così la facilità con cui l'embrione esacanto può raggiungere per la vena cava inferiore l'orecchietta destra costituisce indubbiamente un buon elemento di probabilità in confronto dell'arrivo nel cellulare mediastinico, che richiede per l'embrione una via molto lunga e difficile a percorrersi. Inoltre la compromissione grave dell'orecchietta riescirebbe difficilmente comprensibile quando la ciste si fosse sviluppata al di fuori di essa, avendo l'esame istologico dimostrato come l'orecchietta fosse del tutto perforata e la ciste pescasse per largo tratto direttamente nella massa sanguigna. Finalmente — e questo è il dato più interessante di tutti — l'esame istologico stesso dimostra una compenetrazione così intima della parete avventiziale cistica colla parete atriale, quale non è possibile rilevare a livello di nessun altro punto, indice sicuro, a nostro avviso, che là appunto ha preso inizio l'evoluzione dei fatti morbosi che hanno condotto alla costituzione della capsula avventiziale del parassita e — per logica conseguenza — che là è stato il punto di primitiva insorgenza della ciste. Inutile aggiungere come questa interpretazione concordi perfettamente con i fatti di compressione polmonare, colla prevalenza delle lesioni pericardiche su quelle pleuriche e via dicendo.

***

Stabilita così la *sede* di primitivo sviluppo dell'echinococco, prima di passare alla ventilazione del complesso problema che riguarda la notevole molteplicità di manifestazioni cistiche parassitarie nell'organo cardiaco e la

(1) Dévé. *Kystes hydatiques de la plèvre.* Sem. médicale, 1908.

sua ragione intima di essere, dobbiamo brevemente occuparci di una peculiare caratteristica offerta dal parassita nel caso nostro, il che ci agevolerà anche la via all'interpretazione patògenica dei fatti ora accennati.

Come risulta chiaramente dalla esposizione istologica noi ci troviamo dinanzi ad una varietà relativamente rara (nell'uomo) di echinococco, all'echinococco cioè *a proliferazione esogena:* inutile entrare qui nel problema puramente zoologico che riflette il meccanismo intimo di questa modalità proliferativa: ne basti soltanto rilevare come di questa proliferazione esogena ci sia stato facile seguire nei nostri preparati tutti gli stadii di successiva evoluzione quali sono appunto magistralmente segnati nella classica descrizione datane dal Leuckart (1): così abbiamo visto iniziarsi il processo colla formazione di una piccola gibbosità sulla ciste madre, indi formarsi una tasca a mo' di diverticolo, formarsi successivamente due speroni laterali di separazione e finalmente avvenire la separazione completa di cisti, che rimangono tra loro unite per un tratto a comune di parete avventizia. In di più del Leuckart abbiamo osservato che là dove era evidente tale gemmazione esogena, esisteva un maggior accumulo di elementi di infiltrazione, talchè la ciste figlia appena separata dalla ciste madre veniva ad essere completamente accolta ed inglobata in uno spesso strato di tessuto di granulazione. È molto probabile che ad un meccanismo siffatto di proliferazione esogena debba riportarsi la presenza, da noi tante volte constatata, in contatto immediato o quasi di una ciste più grossa, di un numero grandissimo di cisti piccole e piccolissime.

Il trattarsi di una varietà esogena di echinococco rende anche più importante dal lato casuistico l'osservazione nostra, in quanto nell'uomo, a confessione di tutti gli autori, sia l'echinococco esogeno raro assai ad incontrarsi, tanto raro da farne mettere in dubbio dal Dévé l'esistenza stessa: è vero però che quest'autore ha dovuto ben presto ricredersi dalla sua opinione troppo assolutista in seguito ad una tipica osservazione personale (2). E la rarità assume la veste di fatto più unico che eccezionale se restringiamo il campo della disamina all'echinococco cardiaco: ed invero in sole 15 osservazioni sulle 58 consegnate nella scienza è notata la presenza di più di una ciste nell'organo cardiaco ed in nessuna di queste l'autore fa neppur lontanamente cenno alla possibilità che a tale meccanismo di produzione esogena possa esser riportata la molteplicità parassitaria. Del resto una molteplicità così straordinaria di cisti nell'organo cardiaco non era stata ancora notata da alcuno: l'unica osservazione che ha sotto questo punto di vista una certa analogia con la nostra è quella di Otto (3): il numero però delle cisti nel caso di Otto è ben lungi da raggiungere quello rilevato nel caso presente, in cui era assolutamente impos-

(1) LEUCKART. *Die Parasiten des Menschens.* Leipzig u. Heidelberg, 1879.
(2) DÉVÉ. *La prolifération vesciculaire exogène dans l'echinococcose humaine.* Soc. de Biologie, 22 juillet 1905.
(3) OTTO. Arch. f. physiol. Heilk. 1846, pag. 283.

sibile contare il numero delle cisti a meno che non avessimo in maniera seriata sezionato tutto il viscere cardiaco: basti il dire che in certe sezioni di appena un centimetro quadrato abbiamo potuto contare fino a 12 cisti. Si aggiunga ancora che nell'osservazione di Otto le cisti formavano come un grappolo di una ottantina di esemplari pendente dalla parete nella cavità dell'orecchietta destra, mentre nella nostra osservazione erano tutte, tranne la più voluminosa, sottopericardiche, fatto che ha la sua importanza dal punto di vista del modo con cui si è stabilita nei due casi l'infezione, come meglio vedremo in appresso.

***

E passiamo adesso al difficile problema della *interpretazione patogenica* della echinococcosi multipla cardiaca offerta dal caso nostro. Certo che l'aver stabilito trattarsi di una varietà esogena di parassita ne facilita non poco il compito: ma non basta da solo, come vedremo, a renderci conto di tutte le particolarità osservate. Dinanzi alle quali, pur ammesso il meccanismo della produzione esogena, sorge subito una questione fondamentale: si tratta cioè di un'unica ciste primaria che ha dato poi per gemmazione esogena origine a tutte le altre, ovvero di un numero più o meno notevole di cisti primarie, ciascuna delle quali poi a sua volta, proliferando esogeneticamente, ha originato un certo numero di cisti secondarie?

Secondo Leuckart (1) è logico ammettere la dipendenza esogena di certe cisti echinococciche da un'altra ciste più voluminosa quando da questa sono a piccolissima distanza e sono stipate le une contro le altre. Questa disposizione tipica noi l'abbiamo riscontrata in un gran numero di sezioni e quindi possiamo senz'altro ritenere che una grande parte delle idatidi, specialmente le più piccole, ripetano la loro origine per proliferazione esogena. Ma le cisti, come resulta dal reperto necroscopico, erano disseminate in ambedue le metà del cuore ed in qualche punto così lontane le une dalle altre da non poterne affatto spiegare la sede col meccanismo della proliferazione esogena. Ammettere una specie di migrazione passiva delle cisti presso a poco come avviene per gli ascessi freddi non è possibile nel caso nostro, perchè le cisti figlie allontanandosi dalla madre per il cellulare sottopericardico avrebbero dovuto seguire le leggi della gravità, o per lo meno distribuirsi in un modo più regolare attorno ad un punto di partenza. D'altra parte non si può neppure pensare ad una migrazione attiva di vescicole figlie, perchè non è stata ancora osservata, come afferma Gerulanos (2) a proposito della interpretazione delle cisti multiple dei muscoli. Di più se si ammette che le cisti della stessa grandezza abbiano presso a poco la stessa età, si può subito escludere che

(1) Leuckart. Loc. cit.
(2) Gerulanos. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1898.

molte delle idatidi più grosse, che raggiungevano nel nostro caso il volume medio di una nocciola e che si trovavano anche a distanza di diversi centimetri le une dalle altre, possano avere dei rapporti di origine tra loro, essendo necessario, come osserva il Dévé (1), che una ciste abbia raggiunto un certo volume perchè possa dare origine ad un'altra ciste e che non è possibile ammettere una vescicola figlia dello stesso volume della vescicola madre anche quando esse siano ad immediato contatto tra loro. Le cisti in questione, se fossero secondarie, non avrebbero potuto originare che dalla voluminosa ciste dell'orecchietta destra; ma, da quanto siamo venuti esponendo, la loro origine esogena resterebbe sempre del tutto inammissibile.

Se quindi facciamo astrazione da quelle cisti per le quali, come dicemmo, non può mettersi in dubbio l'origine esogena e che rappresentano quasi tutte le più piccole, rimane da interpretare la patogenesi delle altre che sono per lo più di dimensioni rilevanti ed abbastanza numerose, per il che abbiamo visto essere del tutto insufficiente il meccanismo della produzione esogena. La questione può allora fissarsi senz'altro in questi termini: o queste cisti sono tutte primarie, ovvero, se sono secondarie, ripetono la loro origine da un meccanismo diverso da quello della proliferazione esogena. In quest'ultima ipotesi naturalmente una delle cisti deve essere ammessa come primaria e non ci vuole certo sforzo di ragionamento per dimostrare come per tale non possa logicamente esser considerata che la grossa ciste sorta a livello dell'orecchietta destra, perchè appunto la più grossa di tutte e perciò la più evoluta e poi anche perchè l'unica vivente.

Prima di entrare nella discussione di queste due ipotesi una breve digressione è necessaria in riguardo alla modalità con cui, unica o multipla, simultanea o successiva, può essersi fatta l'infezione dell'organo cardiaco. Lungi da me il pensiero di voler rifare tutta intera la storia della infezione echinococcica: limitiamo anzi la nostra discussione unicamente alla eventualità in causa, di una infezione cioè localizzata al viscere cardiaco. Perchè questa infezione possa avvenire è manifestamente necessario per prima cosa che un embrione esacanto dal canale intestinale giunga nella grande circolazione venosa: secondo gli autori — ed io mi guardo bene dall'entrare in considerazioni critiche a questo riguardo — le vie aperte per una migrazione siffatta sarebbero molteplici ed essenzialmente: la via portale, ammettendo nell'embrione un'attitudine speciale a trafilarsi traverso il ristretto circolo capillare epatico; il sistema delle vene di Retius, le quali, com'è noto, partendo dall'intestino sboccano nel sistema delle vene cave: le così dette vene porte accessorie, sì ben descritte da Sappey, che pure mettono in comunicazione il circolo portale colla grande circolazione venosa; il sistema dei vasi

(1) Dévé. Loc. cit.

chiliferi (antica ipotesi sostenuta da Neisser, ma oggi caduta completamente in oblìo); infine la migrazione diretta attraverso i tessuti (ipotesi sostenuta da Perroncito ma fortemente combattuta dai più moderni autori). Qualunque di queste vie scelta dall'embrione per raggiungere il grande circolo venoso, una volta penetrato in esso, per localizzarsi nell'organo cardiaco, due vie gli si presentano ulteriormente aperte dinanzi: una semplice, facile, piana, quella cioè di fissarsi direttamente in un punto o nell'altro delle pareti cardiache destre, in ciò validamente coadiuvato e dalla disposizione anfrattuosa delle medesime e dai suoi mezzi attivi di fissazione (uncini, ventose); l'altra molto più tortuosa, scabra ed irta di ostacoli, che tuttavia non deve esser posta assolutamente fuori di discussione, perchè l'unica che possa logicamente seguire un embrione esancato quando va a fissarsi in certe parti molto lontane del corpo, per esempio nella massa cerebrale: la via cioè del circolo polmonare e traverso esso quella della grande circolazione arteriosa: eventualità questa che pel cuore (destro almeno) pel quale sta aperta una tanto più facile via di infezione diretta dalla parte della corrente circolatoria venosa, crediamo di poter rilegare se non tra i fatti impossibili, certo tra quelli assolutamente eccezionali.

Ritornando adesso alle nostre ipotesi, nella supposizione che primaria sia soltanto la grande ciste incontrata a livello della parete auricolare destra, questi dati ce ne lasciano facilmente comprendere il meccanismo genetico: basta ammettere infatti che un embrione a sei uncini, travolto dalla corrente della cava inferiore, si sia arrestato tra i muscoli papillari della volta della orecchietta stessa e quivi, perforato l'endocardio e spintosi più o meno profondamente nel muscolo, si sia in esso fissato per subirvi la metamorfosi cistica, progredendo da un lato a spese dell'orecchietta stessa, dall'altro a spese del mediastino e del polmone destro.

Che un simile modo di impianto dell'embrione non sia realmente raro lo dimostrano anche i dati statistici; ed invero su 42 casi di echinococco del cuore, pei quali esistono dati precisi relativamente ai rapporti della ciste col viscere cardiaco, se ne trovano ben 28 nei quali la sede era nettamente endocardica, mentre due volte la ciste si trovava immersa in pieno spessore muscolare e 12 volte aveva sede superficiale. Lo confermano anche i dati sperimentali: così il Dévé iniettando nella vena auricolare del coniglio del liquido idatideo contenente abbondanti vescicole proligere, potè riscontrare, tre minuti dopo l'inoculazione, la presenza di due scolici arrestatisi nelle anfrattuosità dell'orecchietta destra.

Ma è in realtà primaria unicamente la grossa ciste auricolare?

Per ammetterlo in modo definitivo un doppio compito ne resta ancora alla discussione: dimostrare in primo luogo che non è logicamente ammissibile la contemporanea primarietà di molte delle cisti osservate nell'organo cardiaco, interpretare in secondo luogo il meccanismo, in grazia del quale e nella in-

sufficienza dimostrata del solo meccanismo della produzione esogena, si può esser fatta una così larga disseminazione cistica per tutto l'àmbito del viscere. E questo è quello appunto che ci accingiamo a fare.

Evidentemente che molte cisti e specialmente le più grosse abbiano una origine primaria indipendente non è possibilità, in via assoluta, inammissibile: nel fatto concreto però vi sono dati numerosi per poterla escludere con sicurezza. Così un primo fatto, che subito colpisce, è la sede esclusiva delle cisti nel viscere cardiaco, circostanza questa molto strana se si considera che il cuore è tutt'altro che la sede di elezione del parassita. Perchè gli embrioni esacanti avrebbero dovuto andare a fermarsi tutti quanti in quest'organo senza che qualcuno almeno fosse stato trattenuto dal filtro epatico, sapendosi che la via portale è quella che più frequentemente viene da essi percorsa? Ed anche ammesso che avessero potuto evitare il fegato, seguendo qualcuna delle altre vie sopra ricordate, perchè non riscontrare qualche ciste anche in qualche altra parte dell'organismo all'infuori del cuore? D'altra parte la straordinaria molteplicità delle cisti resta pure un fatto inesplicabile nell'ipotesi della loro origine primaria. È vero che potrebbe pensarsi ad una migrazione più volte ripetuta di embrioni esacanti, ed a favore di quest'ipotesi starebbe la forte sproporzione di volume delle suddette cisti, che potrebbe attestarci una età diversa di esse: ma la vecchia teoria della multinfezione, sostenuta anche qualche anno fa dal Potherat (1), come osserva giustamente Cheinisse (2), « sembra perfettamente plausibile nei casi in cui si ha a che « fare con delle cisti idatidi multiple disseminate nelle più diverse regioni « del corpo e più o meno lontane le une dalle altre », mentre nel caso nostro le cisti erano tutte insediate in un solo organo, che per giunta è rarissimamente sede di cisti echinococciche. Aggiungasi che, secondo Leuckart (3), questo fatto della infezione ripetuta apparterrebbe alla più grande rarità « in « quanto che anche un'infezione unica richieda per stabilirsi la cooperazione « di concause di diversa specie ». Potrebbe anche pensarsi — teoria sostenuta dal Debove (4) — ad una infezione unica sulla base di un numero considerevole di protoscolici, ciò che per Leuckart costituirebbe il fatto più probabile negli echinococchi multipli: il volume diverso delle cisti potrebbe allora spiegarsi ammettendo che « lo sviluppo di esse avesse avuto luogo sotto l'influsso di diverse condizioni esterne », avendo Leuckart stesso riscontrato spesso nei suoi animali d'esperimento « considerevoli differenze di grossezza e di sviluppo di cisti echinococciche, anche quando esse provenivano da uno stesso pasto infetto ». Ma anche in queste ipotesi troviamo nel caso nostro fatti

(1) POTHERAT. Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurgie Paris, 1900.
(2) CHEINISSE. Semaine médicale, 1902, pag. 395.
(3) LEUCKART. Loc. cit.
(4) DEBOVE. Bull. et Mémoires de la Soc. des Hôpit. Paris, 1888.

molteplici che male si lasciano con essa mettere in armonia. Difatti si dovrebbe prima di tutto ammettere che un ammasso di protoscolici sia isolatamente che complessivamente avesse potuto evitare il circolo portale imboccando qualcuna delle altre vie più difficili a percorrersi e raggiungere per esempio per la vena cava il cuore destro. Qui le difficoltà non sarebbero terminate, perchè, come resulta dal reperto necroscopico, le cisti erano disseminate per tutta la superficie del cuore e più specialmente alla faccia anteriore del ventricolo sinistro, onde è giuoco ammettere che prima di fissarsi nel viscere essi debbano aver superato anche il circolo polmonare. Ma ammesso anche ciò, invocando in aiuto sia la rapidità della circolazione polmonare, validamente aiutata dai movimenti respiratorii (Behr) (1), sia le ipotetiche anastomosi tra arteria e vena polmonare, sia l'attitutine degli scolici a migrare direttamente traverso il tessuto polmonare fino a raggiungere un ramuscolo venoso (Mariotti-Bianchi) (2), rimarrebbe sempre a spiegare perchè — fatta eccezione per la grossa ciste dell'orecchietta destra — le altre tutte abbiano sede così nettamente sottopericardica: siffatta sede non potrebbe essere affatto interpretata col passaggio degli embrioni per la via delle coronarie, perchè in tale ipotesi non dovrebbe nè potrebbe esser mancata qualche localizzazione intramuscolare e sottoendocardica. Si potrebbe infine pensare col Perrocinto ad una migrazione diretta degli embrioni traverso il connettivo, ciò che spiegherebbe bene la superficialità delle cisti e la loro disposizione preferita lungo i solchi atrioventricolari, dove appunto più abbondante è il connettivo celluloadiposo. Ma in tale ipotesi la migrazione avrebbe dovuto cominciare dal connettivo sottoperitoneale prendendo gli embrioni le mosse dell'intestino, e come spiegare allora la predilezione loro così spiccata per il viscere cardiaco, mentre le statistiche dimostrano che nell'infezione echinococcica il cuore sta ben indietro per ordine di frequenza a tanti altri visceri e tessuti, come fegato, polmone, reni, cellulare del piccolo bacino e via dicendo? E come spiegare altresì l'assenza completa di cisti nel cellulare sottoperitoneale, pel quale pur avrebbero dovuto passare gli embrioni sapendo che questo tessuto rappresenta un ottimo terreno di impianto per essi?

Basterebbe il fin qui detto per demolire completamente l'ipotesi che nel caso nostro molte cisti contemporaneamente abbiano avuto una origine primaria indipendente: ma possiamo contro essa addurre qualche altro argomento ancora. Così il numero grande stesso delle cisti alle quali dovrebbesi riconoscere carattere di primarietà, parla contro siffatta loro origine, inquantochè le cisti viscerali siano sempre molto scarse di numero e « sia estremamente raro che nel fegato e nel polmone dell'uomo (e sono tuttavia queste le sedi di predilezione del parassita) si sviluppino più di cinque o sei echinococchi »

(1) BEHR. *Kystes hydatiques des poumons*. Tèse de Paris, 1905.
(2) MARIOTTI-BIANCHI. Loc. cit.

(Leuckart) (1). Parla inoltre contro la loro origine primaria il fatto della morte di tutte le cisti, che non sono la grossa ciste dell'orecchietta destra, in quanto sia risaputo che questa facilità di involuzione è un carattere proprio delle cisti figlie, forse dipendente, come osserva il Dévé (2), da un difetto di vitalità dei germi, onde in parte la spiegazione della frequente sterilità di queste cisti: e realmente nè scolici nè uncini abbiamo potuto mai osservare in tutte le cisti morte, avessero o no proliferato esogeneticamente.

Esclusa così la prima ipotesi, a rendere perfettamente plausibile la seconda rimane a interpretare per qual meccanismo un certo numero di cisti secondarie si sia sviluppato a distanza più o meno notevole dalla ciste maggiore, a sede auricolare, ciste che d'ora innanzi noi potremo perciò liberamente chiamare ciste madre. Vedemmo già come a spiegare ciò risultasse del tutto insufficiente il solo meccanismo della proliferazione esogena: qualche altro diverso meccanismo deve esser necessariamente entrato in giuoco.

Il pensiero ricorre a tal riguardo per prima cosa al meccanismo della *echinococcosi secondaria locale*, nel quale una ciste madre rompendosi ad un dato momento dissemina un certo numero di germi nel tessuto circostante, dove essi subiscono la metamorfosi cistica: ma appunto per questa necessità di intimi rapporti distanziali tra la ciste madre e le cisti figlie tal meccanismo si mostra inadatto a spiegare la molteplicità echinococcica del nostro caso, ove le cisti erano — molte almeno — disseminate a grande distanza tra loro e dalla ciste madre. Logicamente a tale meccanismo noi non potremmo riportare che la genesi delle numerose cisti secondarie situate attorno immediatamente alla ciste primaria a livello di quel punto ben limitato della sua parete, dove i fatti rilevati con l'esame istologico (forte accumulo di tessuto di granulazione con cellule giganti numerose inglobanti resti di cuticola e presenza di frammenti cuticolari liberi) parlano chiaramente per una progressa rottura: ma non più che ciò.

(1) LEUCKART. Loc. cit.
(2) DÉVÉ. Loc. cit.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.

(18)

Anno XVI. Roma, marzo 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

OSPEDALE DI S. SPIRITO - ROMA

Oftalmoplegia esterna cronica familiare

per i dottori A. NAZARI e P. CHIARINI, medici primarî.

Fra le varie forme della oftalmoplegia esterna, una delle più interessanti e delle più rare è la oftalmoplegia esterna cronica progressiva pura, che Wilbrand e Saenger distinguono col nome di *chronische progressive, aber isolirt bleibende, Ophtalmoplegia exterior.*

Questa malattia si inizia nell'infanzia o nella giovinezza, più raramente nell'età matura, ed è caratterizzata dalla comparsa di una paralisi della muscolatura esterna degli occhi, compreso l'elevatore della palpebra superiore, la quale si stabilisce lentissimamente nel corso di molti anni, e finisce quasi sempre con una paralisi totale dei muscoli esterni, senza colpire la muscolatura interna dell'occhio, e senza essere accompagnata da altre manifestazioni a carico del sistema nervoso, ove se ne eccettui la cefalea, ed un po' di sonnolenza, che qualche volta sono state riscontrate unitamente alla oftalmoplegia cronica esterna.

La malattia comincia il più spesso con la paresi di uno dei muscoli, che stanno sotto il dominio dell'oculomotore comune, ma può cominciare anche con la paralisi dell'abducente o del trocleare, e colpisce sempre ambedue gli occhi, sia contemporaneamente, sia uno dopo l'altro. Quando la malattia è giunta ad uno stadio avanzato, gli ammalati si presentano con gli occhi fissi immobili, coperti in gran parte dalle palpebre superiori, i sopraccigli rialzati, la fronte increspata, la testa spinta in dietro, ed hanno quell'aspetto di persone mezzo addormentate, che è caratteristico dei malati di oftalmoplegia esterna, ed è conosciuto col nome di *facies di Hutchinson.*

Nel 1900 Wilbrand e Saenger riunirono 32 casi di questa malattia, noi ne abbiamo trovati un'altra diecina, e senza aver la pretesa di averli veduti tutti, possiamo affermare che la oftalmoplegia esterna cronica progressiva pura è una malattia assai rara; crediamo perciò non inutile far conoscere i due casi da noi osservati, i quali hanno anche la caratteristica singolare di aver colpito due membri della medesima famiglia.

R... I... di anni 24 e R... G... di anni 16. L'avo paterno forte bevitore, e dedito ai piaceri della venere, morì pazzo al manicomio all'età di 57 anni per aneurisma; anche l'ava paterna morì pazza all'età di 51 anni. Il padre ha due fratelli viventi e sani, altri due sono morti piccoli non sa di quale malattia, a nove anni soffrì di ulcera corneale all'occhio destro, della quale è residuato un leucoma superficiale; ha sofferto anche da bambino di una eruzione crostosa prima diffusa alla pelle, poi limitata al cuoio capelluto; a 20 anni ha avuto il vaiuolo, a 30 una polmonite, a 32 una meningite? Poi ha sofferto anche di influenza, di febbri malariche, ed ultimamente di affanno, debolezza ed oppressione al respiro. Esclude assolutamente di aver mai sofferto di malattie veneree o sifilitiche. Bevitore normale e modico fumatore ha ora l'età di 55 anni, ed obbiettivamente presenta una scoliosi dorso-lombare, ed un certo grado di enfisema polmonare.

La madre ha 51 anni, è robusta, ed ha goduto sempre buona salute; solo l'anno scorso ebbe un ascesso alla base della lingua. Ha avuto 7 parti normali; 3 figli morirono piccoli: una bambina a 2 anni di polmonite, un'altra bambina di 3 anni morì improvvisamente di notte per paralisi?, ed un bambino ad 8 anni per eclampsia. Due figli, uno di 32 l'altro di 29 anni, godono buona salute, nè sono mai stati malati; le altre due figlie sono quelle delle quali ci dobbiamo occupare.

La maggiore, di anni 24, è nata a termine, e fu allattata, come tutti gli altri figli, artificialmente con latte,farina Nestl é, bicarbonato di soda e vino! Da bambina stette sempre bene, solo a 5 anni soffrì di morbillo. Mestruata a 13 anni le mestruazioni sono poi sempre seguite regolarmente.

Nel 1904 ricamò per 6-7 mesi una bandiera, ed in seguito a questo lavoro cominciò a notare un disturbo dell'occhio destro, consistente nel fatto che la palpebra superiore le sembrava un po' abbassata e più pesante. Ricorse subito ad un oculista, che le prescrisse l'uso di occhiali; ma presto li abbandonò, perchè non ne aveva alcun benefizio.

Queste condizioni rimasero, al dire dell'inferma, stazionarie per due anni, poi nel 1906 essendo andata in una città di mare dove dominava un vento assai forte, che le dava molto fastidio alla testa, si accorse che anche l'occhio sinistro era colpito dal medesimo disturbo.

Intanto il destro si andava maggiormente ammalando, cioè la palpebra superiore andava sempre più cadendo.

La malattia ha avuto in seguito un carattere progressivo, fino a raggiungere lo stato attuale. L'inferma non ha notato differenze di grado nella sua malattia durante il corso della giornata, nel senso che la paresi delle palpebre sia più accentuata la sera che la mattina; dice però che le sue condizioni si aggravano in seguito a patemi d'animo.

Non avverte del resto alcuna sensazione anormale negli occhi, nè si è mai lamentata di diplopia; solo è incomodata dal senso di pesantezza e dall'abbassamento delle palpebre superiori. Che questa lesione non data fino dalla

nascita è dimostrato all'evidenza dalla fig. 1, nella quale è riprodotta una fotografia della malata fatta all'età di 8 anni.

FIG. 1ª

FIG. 2ª

Esame obbiettivo. — 23 maggio 1908. Condizioni generali buone, sviluppo scheletrico regolare, organi interni normali, sistema glandolare linfatico normale. Orine libere di zucchero e di albumina.

La fisonomia dell'ammalata, come si vede anche dalla fotografia riprodotta nella fig. n. 2, presenta tutti i caratteri della *facies di Hutchinson*: le

palpebre superiori cadenti, che ricoprono gran parte delle cornee, dànno alla inferma l'aspetto mezzo addormentato; le sopracciglia sono arcate e sollevate e la testa tende a portarsi all'indietro, perchè l'inferma cerca così di rimediare alla blefaroptosi. Osservando attentamente gli occhi, si rileva quanto segue:

Occhio destro. — Bulbo oculare leggermente sporgente, peli delle ciglia e del sopracciglio normali, il sopracciglio è molto sollevato ed arcuato; la pelle delle palpebre di colorito normale. Congiuntiva ed apparecchio lagrimale normali. La palpebra superiore è caduta, la plica orbito palpebrale è quasi completamente scomparsa, la metà superiore della cornea e del campo pupillare sono ricoperti dalla palpebra, e l'inferma non riesce a scoprire la metà superiore della cornea, anche quando la si invita a sollevare la palpebra, per quanti sforzi faccia. Durante questi sforzi si nota una più forte contrazione del muscolo frontale, ma non compaiono mai sulla fronte pliche accentuate della pelle.

Per quanto riguarda i movimenti del bulbo oculare, si nota quanto segue: il movimento di *abduzione* si compie normalmente; il movimento di *adduzione* è invece ridotto moltissimo, tantochè l'occhio si scosta di poco dalla linea mediana; normali appaiono i movimenti di *elevazione* e di *abbassamento*.

Il resto dell'esame obbiettivo dell'occhio non fa rilevare niente di notevole. La cornea è perfettamente trasparente, la camera anteriore piuttosto piccola, l'iride cerulea con il forame pupillare rotondo, reagisce prontamente alla luce, meno prontamente all'accomodazione; l'ampiezza dell'accomodazione è normale, l'ammalata legge da vicino (25 cm.) i caratteri più piccoli della scala di De-Wecker; i riflessi corneale e congiuntivale sono normali; normale l'esame oftalmoscopico. Si ha un leggiero grado di astigmatismo corneale. V = $^2/_3$ senza lente correttiva.

Occhio sinistro. — Bulbo oculare leggermente sporgente, arcata sopracciliare sollevata allo stesso livello della destra, peli del sopracciglio e delle ciglia normali, palpebre di colorito normale.

Anche da questo lato la palpebra superiore è caduta, la plica orbitopalpebrale è spianata e quasi scomparsa, e la metà superiore della cornea e del campo pupillare rimangono coperti, anche quando l'inferma si sforza di sollevare la palpebra, contraendo il muscolo frontale; durante questi sforzi le pliche della pelle della fronte sono pochissimo accentuate.

La congiuntiva bulbare ed oculare, la cornea e la camera anteriore sono normali; l'iride è cerulea, il forame pupillare perfettamente rotondo, di ampiezza eguale a quello di destra, reagisce prontamente alla luce, meno prontamente alla accomodazione. L'accomodazione è normale; V = $^2/_3$ senza la correzione di un leggiero grado di astigmatismo corneale, che esiste anche a sinistra, come a destra. Esame oftalmoscopico normale. Riguardo ai movimenti del globo oculare si nota: il movimento di *abduzione* è limitato, e rimane sempre una distanza di $^1/_2$ cm. fra l'orlo corneale e l'angolo esterno dell'occhio; il movimento di *adduzione* è ridotto tanto, che l'orlo corneale rimane distante $^1/_2$ centimetro dall'angolo interno dell'occhio; il movimento di *elevazione* si compie normalmente; quello di *abbassamento* è invece molto limitato.

Nei *movimenti associati* si nota: quando lo sguardo è diretto all'innanzi, l'occhio destro appare evidentemente deviato all'esterno; nei movimenti di lateralità verso destra, l'occhio destro si porta quasi fino all'angolo esterno, il sinistro invece non oltrepassa che di pochissimo la linea mediana; nei movimenti di lateralità verso sinistra l'occhio destro rimane sempre un poco indietro, e si arresta poco al di là della linea mediana, anche il sinistro però non giunge fino all'angolo esterno dell'occhio; nei movimenti in basso si vede che l'occhio sinistro ad un certo punto si arresta, mentre il destro compie nor-

malmente la sua corsa, di modo che le due pupille non sono più alla stessa altezza, e la sinistra rimane più alta della destra; nei movimenti in alto i due occhi sono perfettamente sinergici.

Nei movimenti che fanno i due occhi, sia insieme che separatamente, per seguire un oggetto in movimento, si vede che gli occhi non si muovono con moto uniforme ma a scatti con scosse nistagmiformi.

Esplorando col perimetro il campo di sguardo dei due occhi separatamente, si hanno le seguenti cifre:

	Esterno	Interno	Alto	Basso
	—	—	—	—
Occhio destro	40	10	40	40
Occhio sinistro	30	10	40	35

Come abbiamo già detto, l'inferma non si è mai lagnata di diplopia, ma esplorando la visione binoculare con l'aiuto di un vetro colorato, messo daventi all'occhio destro, l'inferma vede doppio quando si porta la fiamma lungo il meridiano orizzontale, sia a destra che a sinistra, e l'immagine colorata si mantiene sempre a sinistra (*diplopia crociata*); anche spostando la fiamma in alto l'inferma vede due immagini entrambe verticali, alla medesima altezza, e la colorata rimane sempre a sinistra (*diplopia crociata*); spostando la fiamma in basso si hanno sempre due immagini, una colorata a sinistra più alta, una incolore a destra più bassa, ambedue verticali.

L'esame del resto del sistema nervoso non fa rilevare niente di anormale.

***

G... R... di anni 16, nata a termine, allattamento artificiale come per la sorella. A nove mesi cominciò a soffrire disturbi gastroenterici, che durarono a lungo, e la fecero crescere debole e malaticcia, tanto che cominciò a camminare soltanto all'età di 4 anni; verso i 5 anni si riebbe e potè andare a scuola. Ha sofferto due volte di febbre tifoide, prima a 6 anni poi a 7. Guarita del tifo ammalò dopo un mese di morbillo, ed ebbe anche, sempre a 7 anni, un'altra malattia febbrile, che durò un mese circa, e fu accompagnata da sordità a destra. Due anni fa, nel 1906, dopo aver mangiato dell'uva, ammalò repentinamente con fieri dolori addominali e febbre continua a 39-40°; la malattia durò 15 giorni, ebbe in seguito una convalescenza di circa 25 giorni, e le caddero i capelli.

La prima dentizione è stata cattiva, i denti le sono caduti a pezzi. Attualmente va soggetta a nevralgie nel dominio del mascellare superiore ed a lievi cefalee frontali, che non le impediscono di attendere alle sue ordinarie occupazioni.

Dal mese di maggio dell'anno scorso, 1907, la famiglia si è accorta che la ragazza ha la tendenza a storcere l'occhio destro, e a tenere la testa piegata verso destra; però quando la madre la riprende riesce subito a correggersi di ambedue i difetti. Richiamata la sua attenzione sull'occhio destro, si è accorta anche che la vista di questo non è così buona come quella del sinistro; non sa dire però se questa diminuzione di vista preesistesse da molto tempo, perchè prima non aveva mai provato a guardare col solo occhio destro.

Esame obbiettivo. — 26 maggio 1908. Condizioni generali buone, sviluppo scheletrico regolare; organi interni sani; orine libere di zucchero e di albumina.

Osservando l'inferma, senza svegliare la sua attenzione, si osserva che l'occhio

destro ha la tendenza a portarsi all'esterno in divergenza, v. fig. 3, e che la testa si piega un po' verso destra.

Esaminando attentamente gli occhi si nota quanto segue:

L'*occhio sinistro* non presenta niente di anormale. I movimenti dell'occhio sono tutti normali, soltanto si notano delle lievi scosse nistagmitormi, quando l'occhio si trova nelle posizioni estreme di abduzione e di adduzione.

Occhio destro. — Annessi normali; i movimenti delle palpebre si compiono perfettamente; per quanto riguarda i movimenti del globo oculare si ha: *elevazione, abbassamento* e *abduzione* si compiono in modo normale; il movimento di *adduzione* da principio è incompleto, sicchè rimane una certa porzione di sclerotica scoperta all'angolo interno, ma insistendo, e forzando l'ammalata a guardare verso l'interno, anche il movimento di adduzione finisce per farsi apparentemente completo; il movimento però non si compie in modo uniforme, ma a scatti, con lievi scosse nistagmiformi, le quali continuano a scuotere l'occhio, finchè esso rimane nella posizione dell'adduzione forzata.

Fig. 3ª

L'ammalata non accusa diplopia; ma esplorando la visione binoculare con un vetro colorato, messo davanti a uno degli occhi, l'ammalata vede una sola immagine, quando lo sguardo è rivolto direttamente all'innanzi, o verso tutta la metà destra del campo di sguardo; portando invece la fiamma verso sinistra si ha diplopia con immagini incrociate; le due immagini sono alla stessa altezza, dirette ambedue verticalmente, e la loro distanza aumenta, quanto più si porta la fiamma verso sinistra.

I riflessi pupillari sono normali in ambedue gli occhi sia alla luce che alla accomodazione; normale è anche l'ampiezza dell'accomodazione. Anche il campo visivo è normalmente ampio in ambo gli occhi.

Il *visus* è = 1 a sinistra, a destra è = $^1/_6$ con una lente correttrice di — 6 diottrie.

Esame oftalmoscopico. — *Occhio destro:* papilla rosea, vasi sanguigni nor-

mali, fondo dell'occhio poco pigmentato lascia trasparire i vasi della coroide; attorno alla papilla si nota un piccolo stafiloma posteriore a forma di semiluna, che è situato in corrispondenza del quadrante inferiore esterno; la regione maculare è normale. *Occhio sinistro:* papilla rosea, vasi sanguigni normali; attorno alla papilla, in corrispondenza del quadrante inferiore esterno, si nota un piccolo alone di pigmento coroideale; fondo poco pigmentato, regione maculare normale.

Mezzi rifrangenti perfettamente trasparenti in ambedue gli occhi.

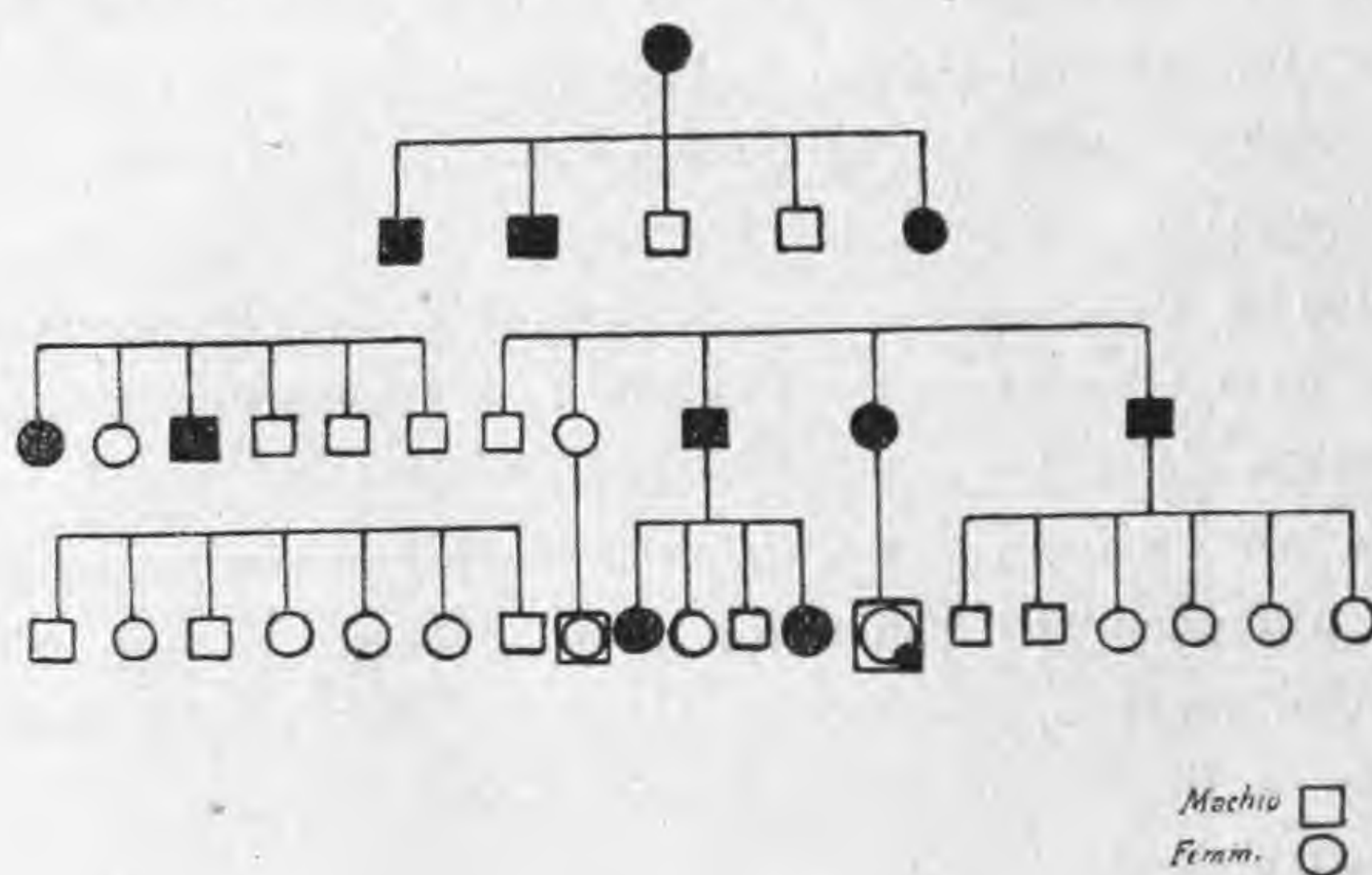
L'esame del sistema nervoso non fa rilevare niente di anormale.

La prima delle nostre due ammalate presenta il quadro tipico della oftalmoplegia esterna cronica pura. Infatti nel corso di quattro anni sono stati colpiti da paralisi due dei muscoli esterni dell'occhio destro, l'elevatore della palpebra ed il retto interno, e quattro dell'occhio sinistro, l'elevatore della palpebra ed i retti interno inferiore ed esterno. La malattia ha avuto un carattere estremamente cronico e progressivo, ha risparmiato la muscolatura interna dell'occhio, ed ha ormai raggiunto un grado tale, da dare all'ammalata la espressione caratteristica della *facies di Hutchinson.* Nessun dubbio quindi che qui siamo di fronte ad un caso tipico di oftalmoplegia cronica esterna nucleare; e poichè l'esame più accurato non ci ha fatto rilevare nessun altro disturbo a carico del sistema nervoso, siamo autorizzati a classificarlo fra quelli che Wilbrand e Saenger indicano col nome di *chronische progressive, aber isolirt bleibende Ophtalmoplegie.*

Nel secondo caso invece non si riscontra se non la paresi del muscolo retto interno dell'occhio destro; ed è veramente troppo poco, per poter parlare di oftalmoplegia esterna. Tuttavia, se si pensa al modo nel quale la paresi è insorta, senza alcuna causa apparente in un soggetto d'altronde perfettamente sano, alla sua ormai lunga durata, ed ai caratteri speciali che presenta, di permettere ancora all'occhio la sua corsa completa fino all'angolo interno, ma soltanto con grande sforzo e difficoltà, e non lentamente con un solo movimento continuo ed uniforme, ma con una serie di scatti, che portano la pupilla gradatamente verso l'angolo interno; e se si riflette che questi caratteri, come il Benedikt e specialmente il Mauthner hanno fatto rilevare, sono propri delle paralisi di origine nucleare; non può cader dubbio, che la paralisi dell'adducente della nostra malata non sia essa pure di origine nucleare. E se si mette a confronto con la sindrome, che presenta la sorella, appare subito legittima l'idea, che anche in questo secondo caso, si tratti della medesima malattia, la quale è qui ancora al suo inizio. Quanto progredirà, e fino a qual punto giungerà, è difficile dire per ora; perchè se è vero che la oftalmoplegia cronica esterna finisce il più spesso con la paralisi completa di tutta la muscolatura esterna dell'occhio, è vero altresi, che può nel suo lungo decorso avere delle soste, ed anche arrestarsi definitivamente, senza giungere alla paralisi completa di tutti i muscoli. In ogni modo noi ci sentiamo autorizzati, a considerare

fin da ora anche questo secondo caso, come una forma incipiente di oftalmoplegia cronica esterna.

Di osservazioni eguali a questa nostra, cioè di oftalmoplegia cronica esterna a carattere familiare, non ne abbiamo trovato nella letteratura che una sola, molto interessante del Beaumont, il quale ne fece soggetto di una comunicazione alla « Società oftalmologica del Regno Unito » nel marzo del 1900. Si tratta di una serie di 12 casi di oftalmoplegia esterna verificatisi in una famiglia, d'altronde sana, nel corso di quattro generazioni, come si rileva dal seguente *pedigree*, che riproduciamo dal *British Medical Journal* del 17 marzo 1900.

Maschio □
Femm. ○

Pedigree della famiglia D.

L'A. ritiene indubbia la origine nucleare dell'affezione, la quale non era mai congenita, ma si manifestava nell'età adulta, e progrediva lentamente fino a colpire tutti i muscoli esterni degli occhi. La ptosi si presentò in tutti i casi, e fu uno dei sintomi iniziali, non ci fu mai oftalmoplegia interna. Nei casi avanzati si manifestò debolezza dell'orbicolare delle palpebre. Non si presentarono mai altri sintomi di paralisi, nè alterazioni a carico dei sensi specifici. Alcuni dei malati raggiunsero la più tarda età, non di tutti però l'A. ha potuto avere precise notizie, per il lungo spazio di tempo, che occuparono col loro decorso durante quattro generazioni, e per il fatto che i malati erano sparsi in tutte le parti del mondo.

Altre due osservazioni, che hanno un certa somiglianza con la nostra, sono state pubblicate da Chaillous e Pagniez e da Gourfein.

I primi due hanno osservato tre malate della medesima famiglia, madre, figlia e nipote, quest'ultima dell'età di 20 mesi, affette da oftalmoplegia esterna bilaterale. In tutte e tre però l'affezione, che esisteva anche in altri membri della medesima famiglia, datava fin dalla nascita. L'osservazione del Gourfein si riferisce ad una doppia oftalmoplegia esterna congenita ed ereditaria che ha colpito sei membri della medesima famiglia. Queste due osservazioni però, che

hanno una qualche somiglianza con la nostra, perchè sono esse pure familiari, se ne differenziano notevolmente, per il carattere congenito della affezione.

Finalmente vogliamo anche ricordare che Delord ha osservato una forma di ptosi bilaterale non congenita e ereditaria, comparsa fra i 40 e 60 anni in parecchi membri di una medesima famiglia. E con ciò sono esauriti tutti i casi, che abbiamo potuto trovare nella letteratura, i quali avessero una qualche affinità con i nostri.

Per quanto riguarda la sede della affezione, sebbene non esista finora nessuna autopsia di oftalmoplegia cronico-progressiva esterna pura, possiamo localizzarla nei nuclei del III, IV e VI paio dei nervi cerebrali, perchè i pochi casi non dubbi di paralisi parziali del terzo paio, limitate cioè soltanto ad alcuni dei suoi rami, e dovute a lesioni del tronco nervoso lungo il suo percorso alla base del cranio, si riferiscono sempre a lesioni unilaterali, contrariamente a quanto succede nella oftalmoplegia cronica esterna progressiva, e le lesioni sopranucleari possono, è vero, esser causa di oftalmoplegia esterna bilaterale; ma queste oftalmoplegie, come ha dimostrato il Sauvineau, hanno il carattere delle paralisi dei movimenti associati (paralisi di uno, poi dei due movimenti di lateralità, paralisi dell'elevazione ecc.) e non presentano mai il carattere insidioso e il decorso capriccioso della oftalmoplegia cronica di origine nucleare.

La oftalmoplegia cronica esterna progressiva deve perciò avere come substrato anatomico una lesione nucleare, consistente in una lenta atrofia, che colpisce le cellule nervose dei nuclei del III, IV e VI paio di nervi cerebrali, con degenerazione secondaria delle rispettive fibre nervose; ed è per la parte superiore del tronco cerebrale, quello che la *paralisi labioglosso-faringea* e la *poliomielite anteriore cronica* sono rispettivamente per il bulbo e per il midollo spinale. La oftalmoplegia cronica esterna infatti ha stretta parentela con queste due malattie, con le quali può anche andare associata.

Ma se si può ritener come sicura la sede nucleare della malattia, e se è lecito anche fare delle ipotesi plausibili sulla sua natura, non sappiamo ancora niente della causa che la produce. Infatti se nelle forme di oftalmoplegia esterna congenita si può ammettere che si tratti di una agenesia dei nuclei, e se è facile anche comprendere, che questa forma teratologica possa colpire parecchi membri di una medesima famiglia, come ad es. nei casi descritti da Chaillous e Paignez; altrettanto non si può dire per le forme non congenite.

Per alcune di queste il Möbius ha emesso l'ipotesi, che si abbia a che fare con una lesione nucleare, iniziatasi già durante la vita intrauterina, e arrestatasi per progredire poi nuovamente dopo qualche tempo dalla nascita; ed esistono invero nella letteratura alcuni pochi casi, i quali si possono citare a sostegno di questa ipotesi del Möbius, perchè ad una oftalmoplegia esterna parziale, che si era già sviluppata fin dalla nascita, si è poi aggiunta più

tardi la ptosi bilaterale; tali sono i casi di Hanke di Jocqs e di Lagrange, che si trovano riportati nell'opera di Wilbrand e Saenger. Però anche prescindendo dal fatto, che la ipotesi del Möbius non ha in suo favore che un numero limitatissimo di casi, si può anche per questi obbiettare, come ha fatto il Kunn, che si abbia qui a che fare con due processi del tutto diversi, uno di aplasia fetale, che ha prodotto la paralisi dei movimenti oculari, ed un altro accidentalmente acquisito, che ha prodotto la ptosi.

I nostri casi si sono presentati in due ragazze perfettamente sane, senza alcuna causa apparente. Negli antecedenti dei genitori non si trova niente che possa aver relazione con questa malattia, e solo dal lato paterno si ha che i due avi sono morti in età relativamente giovine e pazzi ambedue; si sa inoltre che il nonno era dedito al vino ed ai piaceri della venere, ed era affetto da aneurisma. Questi fatti potrebbero far supporre con un certo fondamento, che ambedue gli avi paterni fossero affetti da sifilide; ed ammessa la sifilide degli avi, potrebbe nascere il sospetto, che la oftalmoplegia delle nipoti sia in relazione con questa. La sifilide ereditaria è capace infatti, sebbene molto più raramente della acquisita, di produrre paralisi dei muscoli oculari, ed anche il quadro della oftalmoplegia esterna, ma le paralisi di origine sifilitica insorgono sempre in modo acuto, sono quasi sempre unilaterali, e guariscono prontamente con la cura specifica, non è probabile quindi, che la supposta sifilide degli avi paterni abbia prodotto nelle nipoti una oftalmoplegia cronica esterna pura, senza lasciar traccia di sè nel padre. Tuttavia, pur riconoscendo che questa ipotesi ha il difetto di essere un po' campata in aria, in mancanza di altri dati etiologici, più probabili, ci sentiamo autorizzati a tentare una cura antiluetica, la quale, se non altro, ci dirà quanto di vero ci sia in questo nostro sospetto.

BIBLIOGRAFIA.

GOURFEIN. *Un cas de double ophtatmoplégie extérieure congénitale et héréditaire chez six membres de la même famille.* Rev. Méd. de la Suisse romande 1896.

BEAUMONT. *Family tendency to ohptalmoplegia externa.* Opht. Soc. of the Unit. Kingdom, 1900.

DELORD. *Sur une forme de ptosis non congenitale et hereditaire.* Presse med. 1903.

CHAILLOUS et PAGNIEZ. *Ophtalmoplégie externe congénitale double et héréditaire.* Revue neurolog. 1905.

WILBRAND U. SAENGER. *Die Neurologie des Auges,* vol. I, 1900.

BERNHEIMER. *Aetiologie und pathologische Anatomie der Augenmuskellähmungen,* in GRAEFE-SAEMISCH. Handbuch der ges. Augeneilk., II ediz. 1902.

SAUVINEAU. *Paralysies des muscles de l'oeil* in Encyclopédie franç. d'ophtalmologie, volume VII, 1908.

(In questi ultimi tre lavori si trova una estesa bibliografia sull'argomento delle oftalmoplegie).

II.

OSPEDALE CIVILE DI ANCONA
Sezione Medica diretta dal prof. L. LANDI

Su di un caso d'infezione reumatica da diplococco di Talamon-Fränkel

per il dott. S. VENITEO, assistente.

Il reperto del diplococco di Talamon-Fränkel in molte affezioni con manifestazioni articolari e con interessamento anche delle altre sierose, è ormai così frequente, sia per ricerche di autori italiani che stranieri (Guarnieri, Foà e Bordoni-Uffreduzzi, Banti, Baduel, Anzilotti, Tizzoni, Testi, Maragliano, Popescu, Guiffry, Monti, Belfanti e Somiter, Picque e Veillon-Boulloche, Macaigne e Chipault, Chantemesse, Vidal e Meslay ed altri) che si è giunti persino a ritenere tale microrganismo l'agente patogeno unico dell'infezione reumatica in genere.

A tal proposito il Riva nella sua relazione al IV° Congresso di medicina interna in Roma, così concludeva:

I. — Se esiste un'infezione, che possa dirsi reumatica, questa non può esser rappresentata che dal micrococco di Fränkel.

II. — In questo senso, reumatiche dovrebbero esser chiamate la pneumonite, pleurite, pericardite, endocardite, meningite cerebro-spinale, setticemia diplococcica con localizzazioni multiple, ed ogni altra infezione locale o generale prodotta dall'indicato microrganismo.

III. — Lo studio di queste infezioni non è ancora completo, sopratutto per quanto si riferisce al modo di comportarsi delle epidemie e delle localizzazioni.

IV. — Solo ricerche molto delicate e più complete, specialmente biologiche del microrganismo suddetto, saranno in grado di portar luce in questo argomento.

Data perciò la frequenza con cui le ricerche bacteriologiche hanno dimostrato presente il diplococco di Fränkel nelle infezioni reumatiche, sembrerebbe a prima vista di scarso interesse scientifico l'esposizione del caso studiato, se il decorso di esso non lo rendesse per sè stesso interessante e se le ricerche di questi ultimi anni non avessero provato che se per l'etiologia il reumatismo può dirsi una malattia da microrganismi, questi possono essere i più svariati e che se come agente di esso è frequente il diplococco, non è però frequentissimo.

In uno studio clinico sperimentale, pubblicato nel 1906 dal dott. Ettore

Samele, le ricerche bacteriologiche eseguite su 20 casi di reumatismo articolare, in soli 12 hanno dato esito positivo, e, dei germi isolati, nessuno potè essere ascritto al micrococco di Fränckel; solamente due volte fu repertato un diplococco non capsulato, resistente al Gram, e una volta un diplococco piccolo, senza capsula, somigliante assai, salvo piccole differenze, al diplococco di Triboulet e Coyon.

È ora per me privo d'interesse il discutere se il caso in parola debba ritenersi appartenente a vero o falso reumatismo acuto, imperocchè non è mio desiderio entrare in merito alla questione, che tale divisione vuol mantenuta; solo per mio conto posso affermare, che esso ha presentato in tutto il suo decorso una sintomatologia eguale a quella, che suol riscontrarsi in molti casi di vero reumatismo articolare acuto, mentre per le positive ricerche bacteriologiche, dovrebbe, secondo la scuola francese, essere ascritto ad un caso di falso reumatismo.

Nel giudicare tale divisione completamente artificiale, io sono d'accordo con gli altri autori, essendo equo ritenere, che se le ricerche bacteriologiche hanno anche oggi dato in molti casi risultato negativo, non si debba per questo concludere che essa infezione reumatica non sia sempre la manifestazione di un agente patogeno qualsiasi (fra i quali il diplococco di Fränkel), di cui per difetti di tecnica o per circostanze impreviste ed imprevidibili non si riesca rendere evidente l'esistenza.

Pertanto « per la sua etiologia si deve accettare solo il concetto di una malattia da microrganismi » tale la conclusione del Gualdi al V° Congresso di medicina interna in Roma, conclusione, che anche in questi ultimi anni trovò appoggio nel reperto bacteriologico ottenuto nelle sue ricerche dal dott. Samele. Senza riportare tutte le ragioni addotte dai diversi autori, che la divisione di reumatismo in falso e vero non appoggiano, accennerò solo di sfuggita che la clinica troppo chiaramente insegna come l'uno e l'altro presentino una medesima sintomatologia sia da parte delle articolazioni, che delle complicazioni e l'anatomia dimostri una perfetta rassomiglianza, perchè si debba ancora mantenere e giustificare la suddetta divisione; la quale secondo alcuni trova ancora un sussidio nel fatto, su cui il Senator ha insistito, che cioè i falsi reumatismi non cedono all'azione dell'acido salicilico e suoi composti, i quali debbono ritenersi come medicamenti specifici per le forme reumatiche genuine.

Ma è ormai riconosciuto, che tale criterio non ha valore assoluto in quanto che si è avuto prova più volte come l'acido salicilico non agisca, che come antitermico ed analgesico e soltanto in alcune specie d'infezioni, mentre è capace di riuscire insufficiente e nocivo anche in casi di poliartrite evidentemente primitiva.

Ciò premesso, verrò senz'altro al caso, di cui, per il decorso e per altre

particolarità che saranno messe in rilievo in seguito, si rende abbastanza interessante la pubblicazione.

B... G..., di anni 26, nubile, di professione domestica, presenta a carico della sua anamnesi famigliare la morte della madre per pneumonite, quella del padre per setticoemia, susseguita alla suppurazione di un callo; niente d'interessante da parte dei collaterali. Fra i suoi precedenti morbosi nulla si ha all'infuori di qualche disturbo gastro-intestinale passeggiero, che soffrì nell'età infantile.

A 16 anni ebbe le prime mestruazioni, che si mantennero sempre regolari per epoca di comparsa, quantità e qualità; tre anni or sono fu colta da dolore e tumefazione alle grandi articolazioni tutte, che la costrinsero al letto per più di un mese. Da allora in poi ebbe ottima salute, sino a 20 giorni addietro, in cui è assalita da forte dolorabilità alle tonsille, con disturbi nella deglutizione e febbre; in cinque o sei dì migliora di tale affezione, ma all'improvviso un intenso dolore all'articolazione del piede sinistro, che si rende tumefatta, la incoglie: poi a quella del ginocchio dello stesso lato, quindi alla articolazione del piede destro, ginocchio, coscia, in seguito a quelle delle braccia; contemporaneamente la temperatura si eleva di molto. Il giorno 16 aprile 1906 è presa da forti brividi di freddo, ed un dolore acutissimo, puntorio si localizza alla base del torace sinistro, per cui è obbligata ricorricorrere all'ospedale, ora viene accolta d'urgenza la sera del 17.

Alla visita della mattina seguente si riscontra: ammalata di costituzione gracile, di colorito pallido, con mucose visibili pure molto pallide; scarso il pannicolo adiposo, onde la pelle si solleva facilmente in pieghe. L'inferma appare assai sofferente, ha sensorio notevolmente depresso, mentre integra mantiene la coscienza; qualche colpo di tosse stizzosa la tormenta; il respiro ha affannoso e frequente. Temperatura 39°. Polso 120. R. 36°. Interrogata, essa accusa vivissimi dolori nei movimenti sia attivi, che passivi a tutte le grandi articolazioni, specie a quelle del gomito e del ginocchio destro, che si presentano assai tumefatte. All'esame dell'apparato respiratorio, posteriormente a sinistra in basso lungo la paravertebrale, si rileva una piccola zona d'ipofonesi, su cui si ascolta respiro leggermente soffiante; per il resto dell'ambito polmonare sia anteriormente, che posteriormente scarsi fatti bronchiali diffusi. La punta del cuore è al V° spazio intercostale e batte sull'emiclaveare; il limite superiore dell'ottusità assoluta raggiunge il bordo inferiore della IV^{a} costola, l'interno è sulla marginale sinistra dello sterno; i toni si ascoltano impuri su tutti i focolai, ma non si riesce a precisare alcun rumore. Nulla a carico degli organi addominali; negativo l'esame delle orine. Nei giorni seguenti la temperatura oscilla tra un minimo di 37°.3 col massimo di 38°.5; solo una volta si ha un abbassamento sino a 36°.5, dipendente dalla somministrazione di preparati salicilici; la tosse è meno stizzosa. L'esame obbiettivo male si eseguisce, causa la grande dolorabilità diffusa, per cui non è possibile alcun movimento.

La mattina del 22 l'ammalata presenta un lieve miglioramento nelle condizioni generali: i dolori alle articolazioni sono alquanto diminuiti; la temperatura però si mantiene sempre su 38°.5, il polso frequente (118), il respiro affannoso (36). All'esame del torace si nota in basso a destra una zona d'ottusità assoluta, che non è dato riscontrare se mobile, il di cui limite superiore dista due dita transverse dall'angolo scapolare, ove si ha diminuzione del fremito vocale tattile e silenzio respiratorio; a sinistra in basso, lungo la paravertebrale il piccolo focolaio già indicato, su cui si ascoltano ora scarsi rantoli sub-crepitanti. Il giorno dopo in corrispondenza della zona d'ot-

tusità a destra viene eseguita una puntura esplorativa, la quale dà esito ad un liquido siero-fibrinoso opaco, che all'esame microscopico dimostra grande quantità di leucociti e qualche globulo rosso. Sull'aia cardiaca si rileva un classico rumore di sfregamento; i toni si ascoltano leggermente ottusi e deboli; null'altro a carico del cuore. Le condizioni generali dell'ammalata si mantengono inalterate; l'esame delle orine negativo.

25 aprile. La zona d'ottusità a destra è aumentata sino a raggiungere l'angolo scapolare; al limite superiore di esso si ascolta il respiro leggermente soffiante; sulla regione cardiaca sempre evidente il rumore di sfregamento; il primo tono alla punta strisciante, accompagnato da lieve rumore di soffio; immutato nel resto l'esame obbiettivo; solo le condizioni generali sono alquanto peggiorate, il polso frequente e debolissimo. Viene prescritto il Digalen e si continua la somministrazione di preparati salicilici.

26 aprile-2 maggio. La temperatura oscilla tra 36°.4 e 37°.8. Si ha accenno di riduzione dei fatti a carico dell'apparato respiratorio e di un progressivo miglioramento nelle condizioni generali; scomparso il rumore di sfregamento sull'aia cardiaca.

3 maggio. Nella mattina la febbre risale a 38°.6; aggravamento generale; il dolore anche spontaneo all'articolazione del piede e del ginocchio destro si fa di nuovo intenso; al torace invece i fatti si mantengono stazionari; polso frequente e piccolo (130), aumento dell'ottusità assoluta cardiaca. Si sostengono le forze dell'ammalata con cardiocinetici e sostanze eccitanti.

7 maggio. Continua vivo il dolore a tutte le grandi articolazioni, specie a quelle delle ginocchia, onde penoso riesce qualsiasi movimento. Ridotta ad essere appena avvertita, la presenza di liquido nella cavità pleurica destra. Relativamente al cuore, esaminando l'ammalata in posizione supina, se ne rileva l'urto della punta, per quanto debole, al V° spazio al di fuori dell'emiclaveare. L'ottusità assoluta cardiaca sorpassa in basso i confini dell'itto e con il suo limite destro la medio-sternale.

Facendo passare l'ammalata dalla posizione supina alla eretta, il limite superiore dell'ottusità si abbassa di un cm. circa; non è dato rilevare modificazione apprezzabile del limite destro; alla punta si ascolta un rumore dolce presistolico. Sino dai primi giorni di degenza all'ospedale la paziente ha avuto sempre sudori profusi, anche indipendentemente dalla somministrazione di preparati salicilici.

8-18 maggio. La temperatura tende ad una diminuzione costante variabile da 37° a 36°.4; continuo e persistente è il miglioramento nelle condizioni generali, seguitano però ancora diffusi i dolori a tutte le articolazioni. L'ottusità cardiaca è pressochè rientrata nei suoi limiti normali; l'itto è rilevabile al V° spazio, al di fuori dell'emiclaveare; il rumore presistolico si è fatto più aspro ed accompagna ora tutto il primo tono; anche sul focolaio aortico è percettibile un rumore aspro che occupa il secondo tono.

19 maggio-8 giugno. Continua l'apiressia e il miglioramento dell'inferma; permane alla punta il rumore presisto-sistolico, più aspro il diastolico sul focolaio anatomico dell'aorta. Scomparsi i segni di versamento pleurico a destra.

3-25 giugno. L'ammalata ha qualche volta degli insulti di tosse stizzosa e un po di espettorato mucoso al mattino su cui riesce negativa la ricerca per il bacillo tubercolare. Tutti e due gli apici, specie quello di sinistra, sono abbassati; nella fossa sopraspinosa di detto lato il respiro è indebolito, come pure posteriormente su tutto l'ambito polmonare destro. L'inferma si lamenta ancora di polialgie vaganti; accusa fatti dolorosi lungo gli arti inferiori e quando sta in piedi presenta cianosi ortostatica. Notasi pure una marmoriz-

zazione della cute data da piccole chiazze, di colorito rosso-bruno, di grandezza variabile da quella di una lenticchia a quella di un centesimo, sulla regione dorsale delle due braccia e sulle ginocchia. La temperatura ha talvolta qualche piccolissimo rialzo passeggiero nella giornata.

L'ammalata continua a rimaner ricoverata nell'ospedale fino al 2 giugno 1907, in cui viene dimessa essendo i fatti osservati negli esami precedenti pressochè scomparsi e divenute ottime le condizioni generali. Permangono invariati i rumori di soffio al cuore e l'indebolimento del respiro all'apice sinistro e a tutto l'ambito polmonare destro, specie posteriormente. Da più di un mese la temperatura si mantiene sotto il 37°.

Ebbi l'opportunità di seguire la malata fino alla fine di marzo 1907, essendo rimasto, anche dopo la renuncia del prof. Landi dall'ufficio di direttore dello ospedale, incaricato del servizio del Reparto medico in sua sostituzione, e poi per altro periodo di nuovo come assistente dopo la nomina del nuovo direttore professor Baccarani.

Tuttavia ho potuto dalla cortesia dell'attuale direttore e dei colleghi assistenti avere le notizie che ho riferito, fino al momento della dimissione della malata.

Il ritardo avvenuto per ragioni varie, alla pubblicazione di questa mia nota, mi permette anche di aggiungere che la malata ha dovuto esser di nuovo accolta nello spedale fino dal 4 novembre 1907, essendo stata come la volta precedente, colpita verso la metà del mese di ottobre da tonsillite con febbre, cui è succeduto un processo infiammatorio delle diverse articolazioni, iniziatosi agli arti inferiori, pure febbrile e con oscillazioni fra i 38°.7 ed i 37°.

Anche durante questa seconda degenza della malata fu eseguito l'esame batteriologico del sangue, ma con esito negativo. Ed anche questa volta non furono risparmiate le sierose pleuriche per quanto in modo più limitato e con fatti prevalentemente a tipo secco, ma le localizzazioni articolari furono quelle che assunsero la maggior importanza. Lentamente la temperatura ed i fatti articolari hanno in parte ceduto ma incompletamente, nonostante che si sia tentata una cura salicilica, poi l'uso del sublimato per via endovenosa, ed infine una cura alla Bier, oltre all'applicazione di apparecchi destrinati.

Le condizioni del centro circolatorio sono presso a poco quelle già rilevate nel primo periodo di degenza.

La cianosi ortostatica scomparve quasi, durante il periodo in cui la malata fu a casa propria e fu sostituita da edemi agli arti inferiori e specie alle regioni sopramalleolari: invece si è ripresentata dopo il ritorno all'ospedale ed anzi ha perduto lo speciale carattere di manifestarsi in posizione eretta, producendosi anche in quella supina.

Ricerche batteriologiche: Il giorno dopo la sua entrata all'ospedale con una comune siringa di Pravatz viene estratto all'inferma dalla vena mediana basilica del braccio destro un cmc. di sangue, che si semina in parte per striscio in tubi di agar inclinati e in parte in tubi di brodo comune.

Nei preparati microscopici eseguiti con il materiale tolto dai tubi di brodo, che si sono intorbidati dopo 24 ore, e da quelli di agar, in cui lungo la linea di strisciamento si sono sviluppate delle coloniette rotondeggianti trasparenti, si riscontrarono diplococchi che avevano tutti i caratteri di quelle di Talamon-Fraenkel. Diplococchi lanceolati, con alone chiaro splendente resistente al Gram, appaiono pure numerosissimi nei preparati fatti con sangue tolto dal cuore e con succo splenico di due topolini bianchi, morti entro 24 ore in seguito all'inoculazione di un cmc. delle dette culture in brodo.

Il 23 aprile con alcune gocce di liquido tolto dal cavo pleurico destro e con altre di liquido estratto dall'articolazione del ginocchio sinistro vengono seminati dei tubi di agar inclinati e dei tubi di brodo, in cui dopo un giorno si sviluppa un diplococco dagli stessi caratteri dei precedenti.

Ugual diplococco si riscontra nel sangue e nel succo splenico di quattro topolini bianchi iniettati con le culture in brodo ottenute dal detto liquido. Anche preparati dei detti liquidi permisero rilevare qualche rara forma del microrganismo.

***

Sebbene le osservazioni di pneumococcemia generalizzata, messa in evidenza durante la vita con le colture del sangue, non siano più una eccezione, pure casi simili al suddescritto, in cui si siano osservate delle molteplici e svariate localizzazioni, son sempre rari.

Di dove l'affezione abbia nel caso attuale avuto il suo inizio non è difficile arguire, imperocchè risulta chiaro dalle notizie anamnestiche che l'ammalata è stata per primo colta da una forma di tonsillite, probabilmente follicolare, con disturbi nella deglutizione. Se le ricerche bacteriologiche non avessero addimostrato come agente patogeno dell'affezione in parola il diplococco di Fränkel, certo il caso sarebbe stato ascritto ad una genuina forma reumatica e come tale avrebbe reso più appariscente la relazione, che tante volte la clinica ha messo in evidenza, tra angina e reumatismo articolare acuto. Spetta il merito d'aver richiamato l'attenzione su tale fatto a Trousseau ed alla sua scuola, sebbene Bouillaud prima ancora, riferendo due casi clinici, avesse accennato alla relazione tra le due malattie, senza intrattenersi sopra tali rapporti, su cui son sorti negli ultimi anni del secolo decorso numerose discussioni da parte di autori inglesi e francesi. A tal proposito Whiphan nell'anno 1888, in una relazione su una ricerca collettiva della « British Medical Association » ricorda la tonsillite, prima di ogni altra, come affezione, che precede il reumatismo articolare. Dello stesso argomento si sono interessati inoltre Burs, Suchannek, Gerardt in Germania ed altri; ma tali rapporti hanno aumentato d'interesse specialmente per le ricerche di Fritz Meyer e

Menzer, che riprodussero negli animali con streptococchi tolti da placche tonsillari, un quadro morboso simile al reumatismo articolare umano. Ammesso pertanto che l'infezione reumatica sia sempre una malattia da microorganismi, più manifesto e più evidente si rende lo stretto rapporto di essa con l'angina, rapporto che trova la sua spiegazione in un fatto ormai troppo noto, di cui ogni trattato si occupa diffusamente, che le tonsille cioè offrono per la loro costituzione anatomica la via più facile alle invasioni bacteriche.

A prova di tale fenomeno nòn credo necessario riferire nè le ricerche di Lexer, citato dal Mosse, nè quelle di Stöhr dall'Jürgensen, nè le numerose osservazioni di Tomathis, Wihng-Pakard, Roeger, ecc. Fissata pertanto la porta d'entrata dell'infezione nel nostro caso, come prima manifestazione di essa appaiono le molteplici localizzazioni articolari, che perdurano anche per molto tempo dopo l'entrata dell'inferma all'ospedale e che furono, per quanto non intensissime, recidivanti ed accompagnate da fenomeni dolorosi notevoli e nell'insieme ad andamento piuttosto torpido. Se ragione può esservi, che spieghi il localizzarsi dell'infezione diplococcica prevalentemente e per prima nelle articolazioni, essa deve riferirsi al fatto, che dai dati storici risulta, che cioè l'inferma prima della presente malattia, ebbe a soffrire di reumatismo articolare, per la qual causa si produsse un *locus minoris resistentiae* nelle regioni articolari.

Il giorno prima del suo ingresso all'ospedale l'ammalata è colta da dolore puntorio al torace sinistro, ove all'esame obbiettivo lungo la paravertebrale si riscontra una piccola zona ipofonetica con respiro leggermente soffiante; è questo un focolaio non certo di pneumonite franca, perchè di essa mancano i fenomeni semeiotici classici, ma di sola congestione polmonare, se ci si basa anche sulla sua pronta e celere risoluzione. I fatti che invece più lungamente permangono e maggiormente emergono sono sempre quelli a carico delle sierose e specialmente di quelle viscerali oltre le articolari.

Infatti quasi contemporaneamente al celere risolvere del focolaio polmonare, senza una maggiore recrudescenza febbrile, in modo quasi insidioso, senza dolore, si svolge dal lato opposto ad esso, una pleurite essudativa, dovuta al pneumococco, come ha provato l'esame bacteriologico del liquido. Ma il processo non si limita alla sola localizzazione pleurica, perchè ben presto si manifesta sull'aia cardiaca un rumore di sfregamento, cui succede un versamento pericardico. Che questo vi sia stato e abbastanza considerevole lo ha dimostrato, oltre che l'ottusità cardiaca, che sorpassava in basso i confini dell'itto e con il suo limite destro raggiungeva la medio-sternale, il fatto che il limite superiore, allorchè l'ammalata passava dalla posizione supina all'eretta, subiva l'abbassamento di un centimetro circa. La suddescritta sintomatologia ci dette la certezza dell'esistenza del versamento pericardico: non ci fu dato di rilevare il segno messo in rilievo dal Maragliano, segno che consiste nella

riduzione anche del diametro transverso dell'ottusità cardiaca, nel passaggio dalla posizione supina alla seduta, per il fatto che « allungandosi per il peso il sacco pericardico, diminuisce il diametro trasverso »; tuttavia questo segno ha valore nei versamenti pericardici di un volume non indifferente. Inoltre nel ciclo morboso è stata anche interessato l'endocardio e così gravemente da lasciare una permanente lesione cardiaca, un doppio vizio mitralico cioè e aortico (stenosi), appunto come nelle comuni e più gravi forme di reumatismo poliarticolare. Infine dando un rapido sguardo all'esame obiettivo si notano speciali alterazioni cutanee, consistenti in chiazze eritematose simulanti una specie di marmorizzazione della regione dorsale delle braccia e delle ginocchia, e fatti di cianosi ortostatica. Lo Jürgensen in una sua monografia sulla sepsi, ricorda di questa le più svariate turbe vasomotorie, le alterazioni cutanee, caratterizzate dalla loro forma molteplice. « Emorragie di diversa intensità e forma, eritemi dalla roseola all'eritema polimorfo e nodoso », ed il dolore, che si ridesta sulle ossa, alla pressione, dolore che lo Jürgensen ritenne dapprima esclusivo per la sepsi, ma che avendolo in seguito riscontrato anche in pneumonici, dovette ammetterlo pure per la sepsi da pneumococchi. Avendo pertanto notato come tale sepsi diplococcica sia capace di dare le più rilevanti turbe vaso-motorie, non sembrerà molto arrischiato se nel nostro caso si attribuiranno in parte ad essa oltre le manifestazioni cutanee, i fatti di cianosi ortostatica: per quanto per altra gran parte da collegarsi col vizio cardiaco.

Tuttavia il fatto che la malata era stata altra volta affetta da una forma reumatica articolare e quello che anche posteriormente (1907) il processo si ripetè con andamento simile, senza che l'esame del sangue conducesse a resultato positivo per il diplococco di Fraenkel, mentre tale reperto era stato evidentissimo durante l'attacco che è stato in questa nota minutamente descritto, potrebbe suscitare delle critiche per la diagnosi formulata.

Sarebbe infatti anche da sostenersi l'ipotesi che la malata fosse nel 1906 sotto l'influenza di un processo reumatico recidivante di quelli comuni e dei quali non si conosce ancora con sicurezza l'agente specifico, — cui potrebbero riferirsi e collegarsi tutti e tre i differenti attacchi da essa subìti — e che la constatata pneumococcemia dovesse invece interpetrarsi come l'effetto di una concomitanza o complicanza morbosa.

Ma pur ammettendo che il concetto del Riva tendente ad attribuire al diplococco di Fraenkel la gran maggioranza dei casi di poliartrite, non ha avuto poi una adeguata conferma (forse anche per la facilità colla quale il detto organismo perde della sua vitalità e della sua virulenza), resta in ogni modo indubbiamente il fatto che è il diplococco quello che sempre dimostra le più spiccate attitudini per la localizzazione nelle varie sierose viscerali od articolari ed una speciale predilezione per quella tonsillare.

È quindi certo che non è affatto strano che il diplococco possa di per

sè dar luogo ad attacchi simili a quello del reumatismo e clinicamente assai male differenziabili ed iniziatisi colla localizzazione tonsillare, come quello descritto. A proposito del quale potrebbe forse osservarsi che, per quanto simile in tutto ad attacchi di comune poliartrite reumatica, tuttavia se ben si riflette, sia per l'imponenza e precocità delle lesioni viscerali, sia per l'eccezionale insistenza dei fatti articolari e per il loro tipo piuttosto torpido, sia per la presenza di sintomi che accennavano ad un processo settico speciale, sia anche per i risultati scarsi della cura specifica (per quanto abbiamo già consentito che tale fatto non è di un valore assoluto) offre anche clinicamente qualche dato da costituirgli una speciale fisonomia.

Dell'attacco primo avuto dall'inferma e del quale non si hanno notizie, poco può dirsi: ma quanto al terzo, le cui notizie ci furono cortesemente favorite, non è affatto fuor di luogo ritenere che fosse egualmente dovuto all'infezione diplococcica e ciò non ostante l'esame batteriologico negativo del sangue.

Ci autorizza a tale affermazione oltre la somiglianza grande del quadro clinico, il fatto che il punto di partenza dell'infezione anche questa volta fu dalle tonsille e di ciò deve tenersi conto non solo perchè il diplococco di Fraenkel ha, come si è già ricordato, predilezione speciale per tali organi, ma perchè anche è noto che chi ha subìto una precedente infezione diplococcica porta sempre nelle proprie tonsille, sia pure in stato di attenuazione, il detto microrganismo. Anzi è pratica batteriologica nota che volendo ottenere una cultura virulenta di diplococco, non si ha che a seminare il deposito tonsillare d'individuo che abbia in precedenza subìto una infezione diplococcica, in un liquido capace di esaltarne la virulenza stessa e precisamente nel siero di coniglio.

E quanto all'esame negativo del sangue (eseguito dal chiar. dott. Silvio Angiolani e che non potè esser completo per mancanza di mezzi e che si limitò alla sola seminazione del sangue) giova ricordare che non è necessario che in tutti i casi d'infezione diplococcica si abbia diplococcemia o che questa sia evidente. Forse anche nel secondo attacco l'indagine avrebbe potuto riuscire più fortunata, se si fosse tentato di trar profitto delle localizzazioni viscerali ed articolari.

In ogni modo anche se si voglia ammettere che la malata era predisposta ad infezioni reumatiche comuni e ritenere che il primo ed il terzo attacco a queste fossero riferibili, resta sempre assai interessante il fatto che una forma a tipo nettamente reumatico poliarticolare è stata in essa prodotta da una infezione diplococcica, confermando così con questa affermazione che per molti casi deve accettarsi quanto il Riva ha affermato sull'eziologia del reumatismo stesso.

D'altro lato il caso in parola si è reso interessante da meritare la pubbli-

cazione, oltrechè per la dimostrata presenza del diplococco nel sangue e per le sue svariate localizzazioni, perchè è riuscito a dimostrare una volta di più:

lo stretto rapporto tra infezione reumatica (intesa come malattia da microrganismi) e angina;

l'importanza delle ricerche bacteriologiche, senza di cui sarebbe mancata la diagnosi esatta;

come sia completamente artificiale dal punto di vista clinico la divisione, che da alcuno ancor si vuol mantenuta, tra reumatismo acuto falso e vero, avendo il nostro caso presentato una sintomatologia esattamente uguale a quella che suol riscontrarsi nelle forme reumatiche, che vengono chiamate genuine.

Al mio amato primario prof. Landi, che mi incoraggiò a studiare il caso e mi consigliò le ricerche bacteriologiche, che da lui stesso ho appreso a compiere, vadano i sensi della mia più viva e sincera gratitudine ora e sempre.

BIBLIOGRAFIA.

RIVA. Atti del V Congresso di medicina interna in Roma.
BELFANTI. *Sopra una localizzazione del diplococco di Fränkel.* Gazzetta Ospedali, 1889.
E. MARAGLIANO. *Sulla poliartrite reumatica acuta.* Gazzetta Ospedali, 1901.
ID. *Bacteriologia del reumatismo articolare acuto.* Gazzetta Ospedali, 1991 (pag. 231).
CECONI e FORNACA. Gazzetta Ospedali, n. 54, 1902.
ROSSI. *Diplococcemia con localizzazioni secondarie multiple.* Gazzetta Ospedali, 1905.
MORESCHI. Clinica medica italiana, n. 7, 8, 9, 1904.
Trattato di medicina. CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD, vol. V, parte II.
JURGENSEN. *La sepsi.* Trattato di medicina contemporanea LEYDEN e KLEMPERER, volume II.
MORFE. *L'angina considerata come malattia infettiva.* Trattato di medicina contemporanea, LEYDEN e KLEMPERER, vol. II.
TOMATHIS. Policlinico, supp. n. 16. 1899.
PACKARD. Journ. of the med. sciences, 1900.
ROEGER. Münch med. Woch., 1900.
SAMELE ETTORE. *Sull'etiologia dell'infezione reumatica ed in ispecie del reumatismo poliarticolare acuto.* Clinica medica, n. 11, 1906.
VARANINI. Clinica moderna, 1906. *Setticoemia diplococcica con localizzazione tardiva al petto.*
FRANÇOIS MOUTIER. *Septico-pyohemie à pneumocoques.* Gazette des hôpitaux, n. 28, 1906.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI PERUGIA
diretto dal prof. R. SILVESTRINI

Lesioni epatiche sperimentali di origine splenica

pel dott. G. BRECCIA, assistente.

In seguito ad altro mio lavoro sull'origine splenica della cirrosi malarica (1905), ho voluto ricercare se lesioni primitive della milza inducessero alcuna modificazione sulla struttura epatica. A questo scopo ho creduto di evitare qualsiasi azione di sostanze chimiche eventualmente tossiche, che potessero disturbare la crasi degli umori circolanti o aprire il fianco all'obiezione che colla medesima azione andassero a colpire simultaneamente la milza e il fegato. A ciò credetti che potessero servire le azioni meccaniche e fisiche.

TECNICA. — In cani e conigli adulti e sani praticavo la laparatomia mediana con le solite norme d'antisepsi, e dopo avere esplorato lo stato degli organi addominali eseguivo una delle seguenti pratiche:

1° *La splenoclisi.* — Cautamente schiacciavo la milza da un estremo all'altro in modo da ridurre la milza ad una poltiglia fluttuante nella capsula, che deve non essere lacerata.

2° *Il riscaldamento.* — Costruito una specie di oncografo, immergevo la milza, più che possibile separata dal pancreas, senza ledere i vasi splenici, nell'oncografo contenente soluzione fisiologica a temperatura di 65°-70°. Il soggiorno nell'acqua fisiologica calda durava finchè la milza diveniva alquanto rigida e sagrinata.

3° *L'elettrolisi.* — Costruivo due reofori di platino e l'infiggevo ai due estremi della milza, curando che i medesimi fossero per discreta estensione confitti nel parenchima, indi lanciavo la corrente continua aumentandola fino a sviluppo di piccole bolle gasose. Invertivo poi la corrente tutte le volte che vedevo prevalente l'azione elettrolitica di uno dei due reafori. A ciò servono abbastanza bene le correnti terapeutiche.

Debbo dire che la ricerca con la splenoclisi fu fatta così nei cani che nei conigli, mentre le altre due furono fatte di prevalenza nei conigli. In questi animali tutte le ricerche che feci furono con risultato attendibile, non così succedeva nei cani, nei quali per le facili intossicazioni intestinali il fegato e il rene si presenta anche spontaneamente danneggiato.

Gli animali che impiegai furono numerosi; poichè le ricerche datano da parecchio tempo.

Pochi casi di morte ottenni dai miei interventi splenolitici e di questi alcuni precoci, se fu notevolissima la disorganizzazione della milza, altri tardivi fino a un mese, fino a tre ed anche sei.

Tutti i tre metodi di indagine mi portarono ad osservazioni presso a poco eguali.

Reperto anatomico. — L'aspetto dei visceri dopo le alterazioni spleniche non fu nè costante, nè gran fatto diverso dal normale. I fatti congestivi e degenerativi erano talvolta visibilissimi.

Reperto istologico:

1. *Milza.* — Dopo una qualunque delle alterazioni descritte si notava che la polpa si presentava più o meno degenerata, i follicoli linfatici distrutti, più o meno marcate emorragie fra gli elementi, il reticolo connettivale interrotto, e dopo poco tempo ipertrofico, largamente scleroso per iperplasia infiammatoria, così che quando l'alterazione fu profonda (elettrolisi, scaldamento) la struttura splenica era appena riconoscibile.

2. *Rene.* — Quando avveniva degenerazione epatica lenta così che, come vedremo, gli elementi scomparsi erano bene vicariati dai rigenerati, non si trovavano che lievi fatti irritativi parenchimali che non giungevano fino al grado di nefrite, ma quando l'epatite era grave ed estesa, si aveva marcata nefrite acuta o subacuta.

Gli altri organi non presentano anomalìe degne di nota.

3. *Fegato.* — Ho distinto alcuni gradi di alterazione epatica:

1° grado. Gli elementi sono ancora ben conservati, eccetto talvolta lieve degenerazione vacuolare, rarissimi elementi degenerati manifestamente. Nello spazio portale e nel connettivo periacinoso, più evidentemente nella regione dei cosidetti spazi triangolari, notasi infiltrazione perivenosa rotondo-cellulare che si estende alla regione periarteriosa e marcatamente allo intorno dei vasi biliari; rari e tardi sono a comparire gli elementi fusati con la stessa disposizione e in questo periodo la formazione infiammatoria ha poca tendenza ad avanzarsi nell'interno dell'acino epatico.

2° grado. Le cellule epatiche sono alquanto ectopiche e l'acino è deformato, vanno soggette ad una degenerazione granula-atrofica più o meno marcata e talvolta sembrano impiccolite e contratte o sparisce il limite netto fra cellula e cellula tendendo così a formarsi dei cordoni di protoplasma degenerato. Il nucleo impiccolito talvolta è poco cromaffine, talvolta è deformato e si colora massivamente e intensamente, senza che sia possibile mettere in evidenza la caratteristica struttura del nucleo epatico. L'infiltrazione parvicellulare perivasale e peribiliare è più intensa, spesseggiano i nuclei fusati, e l'invadenza della formazione infiammatoria sul campo dell'acino epatico è talvolta assai manifesta, lo spazio triangolare acquista ora un risalto carat-

teristico, i vasi biliari e sanguigni ectasici; questi ultimi o vuoti affatto o sopraccarichi del loro contenuto.

Qua e là nel tessuto epatico si fanno manifesti accumuli di cellule rotonde quasi di piccole cellule linfoidi informemente raggruppate o sparse nel centro della formazione, e nettamente disposte in giri concentrici alla periferia.

Queste formazioni si presentano talvolta in corrispondenza delle vene periacinose o intra-acinose appena evidenti, mai delle vene centrolobulari, e dànno l'impressione di noduli splenici atipici, vicarianti, trapiantati nel tessuto epatico (reviviscenze linfatiche?).

3º grado. Le cellule epatiche sono estremamente degenerate, con citoplasma scarso, vacuolizzato o ridotto a un sottile reticolo intracellulare e talvolta sono quasi mummificate o trasformate semplicemente in una massa informe. Qualche volta è estesa la degenerazione grassa. Il nucleo o manca o è ectopico in picnosi o in carioressi.

L'ipertrofia del connettivo, se la cellula non è distrutta, è notevole, invadente e tende a stringere ad anello quello che rimane dell'acino epatico. I vasi sono tuttora notevolmente ectasici, come pure i condotti biliari.

In casi più avanzati il connettivo neoformato e le sclerosi hanno caratteri atrofici e sembra colpito assieme al parenchima. Mentre si rilevano queste più o meno gravi alterazioni, se la degenerazione epatica non si verifica precipitosamente, si vedono porzioni ben conservate di fegato, così da dare l'impressione che la degenerazione proceda a focolai. È pure possibile scoprire, affondati nel parenchima degenerato, elementi nuovi di degenerazione, dal protoplasma ricco, granuloso, colorabilissimo, dal nucleo poco differenziato, come è nei nuclei epatici embrionali. Ho potuto quasi assistere talvolta alla rigenerazione del fegato a mano a mano che si allontanava la data della modificazione splenica, mentre l'infiltrazione e la sclerosi ancora cedeva alla forza della neoproduzione degli elementi che si effettuava. Un fegato di otto mesi dopo la splenectomia, presentava tutto l'aspetto di fegato embrionale, con numerose figure mitotiche lungo i vasi, dove l'infiltrazione sembrava ritirarsi. Sempre nelle stesse condizioni di lentezza nella degenerazione epatica era possibile vedere neoplasie di vasi e di dotti biliari nel mezzo delle sclerosi perilobari.

In una parola atrofia progressiva degli elementi più o meno marcata, rigenerazione recente, e parallelamente infiltrazione infiammatoria periacinosa, reviviscenza linfatica a focolaio, banchi di sclerosi.

Queste sono le alterazioni ottenute secondariamente alla alterazione della milza.

Poco diversi furono i risultati ottenuti dagli autori per l'uso di varie sostanze cirrogene.

Questo è quanto si ottenne sul fegato per l'uso dell'alcool:

Magnan (1868), degenerazione grassa. Ruge (1870), degenerazione grassa centrolobulare. Zénon Pupier (1873), degenerazione grassa e (nel 1888) lesioni interstiziali e degenerative. Sabourin (1879), degenerazione grassa. Dujardin Beaumetz (1884), congestione vasale. Strauss e Blocq (1887), infiltrazione perilobare e periportale raramente intralobare, scarse cellule fusate. Mairet e Combemale (1888) e Strassmann, degenerazione grassa. Afanassijew (1890), infiltrazione peribiliare e degenerazione cellulare perilobulare. Tobaldo (1891), aumento del connettivo. Kalden (1891), degenerazione cellulare. Lafitte (1892), degenerazione cellulare. De Rechter (1892), iperplasia connettivale o degenerazione grassa acuta. De Grand-Maison (1892), sclerosi embrionale a focolai. Mertens (1895), cirrosi tipica sopratutto per cloroformio. Jeffroy e Servaux (1897), nessun risultato. Jovine (1902), degenerazione grassa e infiltrazione periportale. Friedenwald (1905), su numerosi esperimenti, qualche caso di cirrosi.

Con altre sostanze si ebbero ancora vari risultati sul fegato.

Boix (1894), con vari acidi grassi e sostanze irritanti e con la tossina del *B. coli* non ottenne sclerosi.

Reale (1895), col fenolo, nessun risultato.

Frisco (1869), con prodotti della putrefazione della carne e del mais, degenerazione cellulare e sclerosi.

Rovighi (1897), con indolo, scatolo e fenolo, congestione, degenerazione cellulare, infiltrazione parvicellulare.

Inghilleri (1897), con i prodotti di digestione dei cirrotici, della fermentazione degli alimenti e l'alcool, stasi, neoformazione dei vasi sanguigni e biliari.

Caporali (1898), col creosoto, altre sostanze aromatiche e con la neurina, lesioni del fegato e di altri organi.

Tinozzi (1900), con l'ingestione del pepe e dei peperoni, alterazioni cellulari e infiltrazione perivasale.

D'Amato, da cui ho la letteratura (1907), con prodotti della putrefazione della carne, l'acido butirrico, l'alcool etilico ed amilico, degenerazione grassa della cellula e poco marcata ipertrofia del tessuto interstiziale.

Ma alterazioni epatiche a tipo da me descritte per modificazioni primitive della milza sono state osservate qualche volta nell'uomo e non sempre interpretate come un grado di cirrosi di Laënnec.

Eichhorst vide ipertrofia del connettivo che abbracciava vari lobi, scarsa di cellule rotonde, ricca relativamente di vasi sanguigni e biliari: talvolta uno solo era il lobo accerchiato dallo stesso filone di connettivo e in questo caso l'accumulo parvicellulare era più notevole e situato lungo i biliari.

Klein, in 8 casi di scarlattina osservò ingrandimento del fegato, cellule aumentate di volume e granulose, il connettivo inspessito conteneva noduli o cordoni di cellule rotonde intorno ai vasi sanguigni e biliari.

Obrzut descrisse in un caso degenerazione delle cellule epatiche senza loro

ectopia, larga infiltrazione periacinosa intorno ai lobuli sani e intracinosa, con o senza comunicazione l'una con l'altra.

Douglas Symmers descrisse, come quadro a sè, una particolare epatite subacuta ed una forma acuta e subacuta combinate.

Nel primo caso « it is found that there is a marked overgrowth of em-« bryonic connective tissue, which serves to divide the parenchyma into « islands of differents sizes on frequently of irregular contour. The con-« nective tissue bands are broad and made up of numerous delicate pale « poorly staining, loosely woven fibrillae distributed, among which are vast « number of round cells and fibroblasts. Here and there the round cells are « so abbundant and so cloudy packed as to resemble abscesses and in these « situations the connective tissue fibrils are scarcely visible.

« Whitin the islands of liver tissue the columnar formation of the cells « is lost. The liver cells are pale, markedly swollen, indistinctly outlined « opaque and finely granular; in other words in a condition indistinguishable « from cloudy swelling.

« In some instance bile imbibition occours.

« Occasionally there is an attempt at reproduction of bile ducts, but « this occours in isolated place only and is not prominent.

« Here and there the immature connective tissue support collection of thin « walled evidently newly formed bloodvessels more of which are distended ».

Nel secondo caso notò degenerazione cellulare, infiltrazione parvicellulare e di fibroblasti, neoplasia di vasi sanguigni e biliari, talvolta maggiore quantità di elementi rotondi, talvolta di fusati.

Questi fatti non saprei fino a quanto possano collegarsi con quelli da me notati.

Conclusione. — Per alterazioni primitive della milza anche d'ordine meccanico si ottengono alterazioni epatiche che possono come quadro anatomo-patologico classificarsi come prevalentemente degenerative afficienti la cellula, a cui partecipa il connettivo con formazioni interstiziali giovani o con accumuli linfocitari a focolai, con sclerosi più o meno estese, mai però con forma cirrotica tipica. Non è impropabile che le lesioni ottenute simili a quelle provocate dalla iniezione di poltiglia d'organi, siano ingenerate dai prodotti di disfacimento del tessuto splenico come ho dimostrato nell'altro mio lavoro sull'azione degli estratti d'organi.

LETTERATURA.

1. BRECCIA. *L'azione della temperatura sul potere citotossico degli Estratti d'organi.* (Annali della Facoltà di Medicina, Perugia, 1908).
2. BRECCIA. *Sull'origine splenica della cirrosi malarica.* (Giornale Intern. di Sc. Med., Napoli, 1905).
3. HERMANN. Citato da ALBU. (Deut. Med. Woch., 19-20, 1901).
4. MAGNAN. *Recherches de physiol., pathol. avec l'alcool et l'essence d'absinthe.* (Arch. de physiol., 1873).

5. Ruge. Virchow's Arch. Bd. 49, 1870.
6. Pupier. *Démonstration expérim. de l'action des boissons dites spiritueuses sur le foie.* (Acad. des Sciences, 27 mai 1872).
Id. *Action des boisson alcooliques sur le foie.* (Arch. de physiol, 1888).
7. Sabourin. *De la glande biliaire de l'homme*, 1888.
8. Dujardin Beaumez. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1875.
9. Strauss et Blocq. *Etude expérimentale sur la cirrhose alcoolique du foie.* (Arch. de physiol. norm. et path., tome X, pag. 409, 1877).
10. Mairet et Combemale. Bull. de l'Acad. des Sciences, 1888.
11. Afananissijew. *Ziegler's Beiträge f. pathol. Anat.* Bd. VIII, 1890.
12. Tobaldo. *Ricerche sperim. ed istol. sulla cirrosi del fegato.* (Rivista Veneta di scienze med., 1891).
13. Kalden. *Experim. Untersuch. ueber die Wirkung der Alkools auf Leber und Nieren.* (Ziegler's Beiträge, 1871).
14. Laffitte. *Intoxications alcoolique expérimentale et cirrhose du foie.* (Thèse de Paris, 1892).
15. De Rechter. Bullettin de l'Acad. royale de méd. Belgique, 1892.
16. De Grand Maison. (Thèse de Paris, 1892).
Mertens. Citato da D'Amato.
17. Joffroy et Servaux. *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool* (Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathol., vol. X, 1897).
18. Jovine. *Ricerche sperimentali sulla cirrosi alcoolica del fegato nella prima età.* (La Pediatria, anno X, 1902).
19. Friedenwald. Riferito nelle Deut. Med. Wochenschr., 1905.
20. Reale. *Le autointossicazioni.* Conferenza. Napoli, 1895.
21. Frisco. *Alterazioni del fegato e dei reni determinate dai prodotti della putrefazione intestinale.* (Lavori dell'Istituto d'Igiene di Palermo, vol. VIII, 1896).
22. Rovighi. *Epatite da intossicazione intestinale.* (Il Morgagni, n. 10, 1897).
23. Id. *Sull'eziologia della cirrosi epatica.* (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 49, 1898).
24. Inghilleri. *Dell'alterazione del fegato nei processi di autointossicazione sperimentale.* (Policlinico, 1897).
25. Caporali. *I prodotti d'intossicazione come cause predisponenti alle infezioni.* (Giornale dell'Assoc. dei Medici e Naturalisti di Napoli, 1898).
26. Ginozzi. *L'abuso degli aromi nella etiologia della cirrosi volgare del fegato.* (Arch. per le scienze med., vol. VII, 1908).
27. Eichhorst. Virchow's Archiv. CXLVIII, p. 339, 1897.
28. Klein. Trans, Path. Soc. London XXVIII, 439.
29. Obrzut, Wien. med. Sahrbrïcher New. Series I, 463, 1886.
30. Symmers. *Certain Unusual forms of Hepatitis.* (American Jour. of the med. sc. 1908, n. 431).
31. D'Amato. Giornale Internazionale delle scienze mediche di Napoli, 1907.

IV.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Siena
diretto dal prof. O. Barbacci

Su di un caso di echinococco del cuore

per il dott. BRUNETTO BAECCHI.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 2*).

Altro meccanismo da prendersi in considerazione è quello della *echinococcosi secondaria diffusa del tessuto connettivo* rappresentato dall'impianto di germi nel connettivo situato ad una distanza più o meno grande dal tumore primitivo. Il Dévé (1), che ha studiato molto bene questa forma di echino-

(1) Dévé. Loc. cit.

coccosi secondaria così la descrive: « Il liquido contenuto sotto una pressione assai forte, come si sa, nella ciste primitiva, non può qui zampillare al di fuori al momento della rottura, come nel corso di una operazione, o scolare liberamente in un'amplia cavità sierosa, come il peritoneo: esso fa irruzione nel tessuto connettivo vicino, scolla più o meno i muscoli e s'infiltra dilatandole tra le maglie del tessuto cellulare lasso: può così trascinare lontano delle vescicole proligere e degli scolici ». Come si vede questa forma di echinococcosi parrebbe a prima giunta confarsi perfettamente alla interpretazione del nostro caso, giacchè le cisti erano situate tutte nel cellulare sottopericardico, specialmente là dove esso è più abbondante, e nel connettivo perivascolare della base del cuore. Ma anche senza soffermarsi sulla difficoltà della rottura in questo tessuto cellulare, una grave obiezione possiamo fare subito alla suddetta ipotesi: se l'irruzione del liquido idatico si fosse fatta per via extrapericardica nel connettivo lasso della base del cuore, essendo la ciste madre a livello della volta dell'orecchietta destra, perchè esso non ha seguito il cellulare mediastinico posteriore, che è così lasso da somigliare una sierosa a grandi tramezzi, per dare origine a delle cisti attorno all'esofago, alla trachea ai bronchi, ai grossi vasi addossati alla colonna vertebrale, piuttosto che andare a scollare il foglietto viscerale del pericardio, aderentissimo, tranne che a livello dei solchi interventricolari ed atrio-ventricolari, al muscolo cardiaco, ed anche nei punti ora accennati poco adatti ad uno scollamento per la presenza dello stipato ed abbondante tessuto grassoso? Notisi inoltre che le cisti situate intorno ai grossi vasi della base, le quali forse potrebbero esser le sole suscettibili dell'interpretazione surriferita, si presentavano molto nettamente limitate alla porzione intrapericardica dei vasi stessi, dimostrando con ciò netti legami intimi colla sierosa pericardica in riguardo alla genesi loro. D'altra parte come spiegare l'aggruppamento più marcato delle cisti alla faccia anteriore del ventricolo sinistro di quello che non fossero a livello del destro, che oltre possedere un pericardio meno aderente per maggior quantità di tessuto cellulare era anche più vicino alla ciste primaria? A tutto ciò si aggiunga che questa forma di echinococcosi, a confessione del Dévé stesso che per primo se ne è a fondo e diffusamente occupato, « si riscontrerebbe sopratutto a livello degli spazii cellulari intermuscolari e forse fino ad un certo punto nelle areole del tessuto osseo e nelle cavità midollari delle ossa lunghe (1) ».

Neppure la forma *embolica* od altrimente detta *metastatica* della echinococcosi secondaria, che d'altronde è una forma rarissima ad incontrarsi, soddisfa alla interpretazione del nostro caso. Difatti in tesi generale la *conditio sine qua non* per la quale una ciste primitiva possa evacuare il suo contenuto

(1) Dévé. Loc. cit.

nella circolazione sanguigna è che essa risieda nella vicinanza di vasi voluminosi: così almeno si esprime il Dévé (1) che ha studiato molto bene la questione anche dal lato sperimentale. Ora nella pratica è facile comprendere come soltanto le cisti primitive del fegato, quelle del cuore destro e quelle del cuore sinistro possano rappresentare dei punti di partenza di embolie echinococciche, ed abbiamo anzi nella letteratura un caso bellissimo in proposito, dovuto all'Oesterlen (2) in cui in seguito alla rottura di una cisti primitivamente impiantata nell'orecchietta sinistra si ebbe gangrena dell'arto inferiore destro per embolia echinococcica dell'iliaca comune. Nel caso nostro avevamo realmente una grossa ciste primitiva impiantata nella orecchietta destra ed affondantesi nella cavità di essa, onde si può anche logicamente supporre che ad un dato momento essa si sia rotta ed abbia messo in libertà i suoi scolici e le vescicole proligere: ma che ne sarebbe potuto resultare da ciò? Od una echinococcosi localizzata alla faccia interna delle cavità destre del cuore, ovvero, concomitante o no a questa, una disseminazione echinococcica polmonare, come era appunto avvenuto nei casi di Chiari (3) e di Barklay (4): nè l'una cosa nè l'altra formano reperto del caso nostro, onde non mi soffermo neppure a discutere come, data una echinococcosi secondaria polmonare, da questa potrebbe ulteriormente essersi fatta in via terziaria una disseminazione per il viscere cardiaco: e neppure mi soffermo a ventilare l'ipotesi di una rottura della ciste in uno dei grossi vasi della base, per la ragione semplicissima che questi vasi all'esame necroscopico mostrarono una integrità completa delle loro pareti.

Ultimo meccanismo che rimane a prendere in considerazione è quello della *echinococcosi secondaria delle sierose*, forma di disseminazione echinococcica che è stata solo in questi ultimi anni ben messa in luce per gli studi essenzialmente del Dévé (5) e dello Cheinisse (6).

Secondo essi, rompendosi una ciste entro una cavità sierosa, i germi, che così vengono ad esser messi in libertà, si impiantano direttamente sulla sierosa stessa e si sviluppano ulteriormente in cisti echinococciche secondarie. Questo modo d'impianto, che, come si vede, è molto semplice, sfuggì per lungo tempo all'attenzione di medici e chirurghi, perchè imbevuti, come dice il Dévé, di « tre grandi idee classiche, insegnate dai maestri ed accettate senza controllo dagli allievi », idee che una critica fina ha potuto dimostrare completamente erronee. Siffatte idee o presupposti classici si possono compendiare in queste tre proposizioni fondamentali: 1° che alla rottura di una

(1) Dévé. *De l'échinococcose sécondaire embolique.* C. R. Soc. de Biologie. Paris, 1901.
(2) Oesterlen. Virchow's Arch. XLII.
(3) Chiari. Loc. cit.
(4) Barklay. Centralb. f. d. med. Wissensch., 1868.
(5) Dévé. Loc. cit.
(6) Cheinisse. Loc. cit

ciste nel cavo di una sierosi dovesse fatalmente conseguire una sierosite mortaie; 2° che il fatto anatomico — innegabile — della sede costantemente sottosierosa delle ciste multiple delle sierose palesemente contradicesse al concetto di una deposizione diretta dei germi sulla sierosa, ma stesse invece a dimostrare l'arrivo loro da parti più o meno lontane in connessione anatomica col tessuto sottosieroso (tubo intestinale); 3° che — dogma zoologico intangibile — ogni ciste idatica dovesse provenire dalla èvoluzione di un embrione isacanto. Ora, come diceva poco fa, la critica, poggiando da un lato sulla osservatione clinica ed anatomica, dall'altro sull'esperimento, ha potuto luminosamente dimostrare l'erroneità di siffatti concetti aprioristici.

Il lavoro è già lungo abbastanza perchè possa permettermi di addentrarmi nei meandri di una siffatta discriminazione critica, le cui linee fondamentali si possono leggere magistralmente riassunte nel bel lavoro del Dévé (1). Mi limito perciò a rapidamente accennare come contro la prima idea stiano le osservazioni cliniche di Finsen (2), di Koenig (3), di Schede (4), di Sklifosowski (5) e di altri che videro scomparire una ciste idatica precedentemente diagnosticata, per riformarsi più tardi accompagnata da una disseminazione echinococcica in una grande sierosi limitrofa, e gli esperimenti di Kirmisson e Korach (6), che poterono iniettare nel peritoneo di animali del liquido idatideo limpido senza provocare peritonite: contro la seconda, che sembrarebbe la più valida perchè poggiata su di un fatto di osservazione anatomica, stanno le ricerche e gli studi di Bobrow (7), il quale dimostrò come la sede sottosierosa e perciò extraperitoneale delle cisti del peritoneo sia un fatto più apparente che reale, dovuto a che, venendo le cisti incapsulate a mo' di corpo straniero, si forma alla loro superficie uno strato connettivo, che l'endotelio successivamente riveste, capace di simulare completamente il velamento peritoneale disteso al di sopra di esse: senza poi riflettere (come fa giustamente rilevare l'Alexinski) (8) che le grandi sierose sono disseminate di stomi che le mettono in comunicazione coi vasi linfatici sottosierosi, stomi per i quali — dilatati anche dallo stato di leggera irritazione determinato dalla presenza del liquido cistico — possono benissimo scolici e vescicole proligere trovare adito al tessuto sottostante. Contro la terza, finalmente, stanno le osservazioni cliniche di numerosi chirurghi (Peyrot, Ricard,

(1) Dévé. Loc. cit.
(2) Finsen. Arch. génér. de Médecine. 1869,
(3) Koenig. Handbuch der Chir.
(4) Schede. Nella Dissertaz. di Hohl. Halle, 1892.
(5) Sklifosowski. Annali russi di Chirurgia. Mosca, 1895.
(6) Kiermisson e Korach. Citati da Dévé.
(7) Bobrow. Vratch, 1896.
(8) Alexinski. *L'echinococco della cavità addominale e suo trattamento operativo.* In russo. Mosca, 1899. *Experimentelle Untersuchungen ueber die Verimpfung des multiplen Echinococcus in der Bauchhoehle*, Arch. f. klin. Chir., LVI, 4.

Quenu, Potier, Michaud, Broca, Tuffier) (1) che videro sorgere echinococcosi secondaria peritoneale in seguito a rottura di cisti durante l'atto operatorio, e le belle esperienze di Alexinski (2), ripetute e confermate posteriormente dal Dévé (3), che dimostrarono come iniettando nel peritoneo di conigli un miscuglio di cisti proligere e di scolici si avesse costantemente sviluppo di cisti idatidee a spese di questi elementi, con sede — non sarà inutile rilevarlo — nettamente sottosierosa.

Meccanismo dunque quello della echinococcosi secondaria delle sierose, sulla cui realtà non possono ormai sorgere più dubbi: vediamo allora come ed in quanto esso possa prestarsi all'interpretazione del caso nostro. Perchè esso possa realmente essere entrato in azione divengono presupposti necessari: 1° che la grossa ciste traversasse il cavo pericardico; 2° che a livello del punto di passaggio per questo ne fosse ad un dato momento avvenuta la rottura; 3° che a tal momento la cavità pericardica fosse perfettamente libera in modo da poter accogliere e disseminare in tutto il suo àmbito il liquido cistico ricco di scolici e di cisti proligere. Sono in realtà esistite queste condizioni di fatto? Domandiamolo all'esame anatomico ed istologico.

La grossa ciste, stesa com'era obliquamente tra la faccia interna del polmone destro e la cavità atriale omonima, doveva per necessità anatomica in questo tragitto traversare il cavo pericardico. A livello del punto in cui colla parete cistica prende intimi rapporti di continuità la robusta cotenna di saldamento dei due foglietti pericardici, l'esame istologico mette in evidenza sulla parete cistica stessa una serie di particolarità che parlano, come già altrove abbiamo fatto rilevare, in maniera non equivoca per una pregressa rottura della parete medesima avvenuta a cotesto livello. Il cavo pericardico, è vero, fu trovato all'atto della necroscopia, completamente obliterato per intimo saldamento dei due foglietti sierosi: ma nulla vieta di ritenere — anzi la logica dei fatti porta ad ammetterlo come evenienza la più probabile — che ciò sia stato un fatto susseguente e non precedente alla rottura, la conseguenza diretta cioè della penetrazione del liquido echinococcico irritante nel cavo pericardico, liquido che sappiamo dotato di un potere irritante, flogogeno, variabile sì, ma reale, in alcune circostanze anzi assai intenso. Concorrerebbero quindi nel caso nostro tutte le condizioni necessarie all'integramento del meccanismo della echinococcosi secondaria delle sierose: e siccome non ci è stato possibile farlo con altro meccanismo, siamo per necessità condotti a ricorrere ad esso per spiegarci la concatenazione che logicamente possiamo supporre essersi svolta in una serie di avvenimenti del genere seguente:

(1) Bull. et Mém. de la Soc, de Chir., 1900. Sem. méd., 1900.
(2) ALEXINSKI. Loc. cit.
(3) DÉVÉ. *De la siège sousséreuse des greffes péritcnéaux d'échinocoque.* C. R. de la Soc. de Biologie. Paris, 1901.

Un embrione echinococcico giunto per la corrente venosa all'orecchietta destra si è fissato in corrispondenza della sua parete superiore e perforando l'endocardio si è andato ad annidare in pieno spessore del piano muscolare: quivi ha iniziato la sua evoluzione cistica e crescendo di volume la ciste si è spinta contemporaneamente dal lato della cavità atriale e da quello del cavo pericardico, verso il quale ha fatto ernia senza tuttavia determinarvi infiammazione adesiva, comportamento, che secondo le ricerche del Dévé (1), basate sull'osservazione di centinaia di casi, è il più comune ad osservarsi in circostanze simili. Ma il piano resistente della parete laterale mediastinica ha presto opposto un ostacolo assai valido al suo accrescimento verso l'esterno, onde questo si è dovuto estrinsecare essenzialmente nella direzione della cavità auricolare, cui l'elasticità notevole delle pareti permetteva facilmente un ampliamento progressivo man mano che in massa sempre maggiore vi protudeva il tumore parassitario: essendo però questo ravvolto fin dalla sua origine in una membrana connettiva avventiziale, sorta a spese del tessuto interstiziale dell'orecchietta ed avente perciò con la parete di questa intimi rapporti di continuità, crescendo e spingendo innanzi a sè questa membrana avventiziale, è stato causa che essa trascinasse seco e quindi introflettesse verso la cavità porzione maggiore o minore della parete atriale là dove essa si saldava con la membrana medesima: ciò che ne spiega le particolarità del fatto rilevate con l'esame istologico. Un momento però è dovuto pur venire in cui, esaurita l'elasticità della parete auricolare, lo sforzo di accrescimento della ciste doveva tutto esaurirsi contro la massa sanguigna, che ad ogni diastole si andava raccogliendo nella cavità dell'orecchietta e ad ogni sistole premeva fortemente sulle sue pareti: l'incompressibilità del liquido da un lato, il sorgere in difesa dell'organismo ospite per una necessità fisiologica fondamentale, quale quella del retto funzionamento della circolazione centrale, dall'altro, e più che tutto poi la sensibilità e la poca adattabilità del parassita a questi continui squilibri di pressione, hanno determinato probabilmente a questo momento un cambiamento radicale nella direzione del massimo suo accrescimento, che si è continuato in senso perfettamente opposto, verso l'esterno cioè, dove le resistenze puramente statiche e quindi a carattere continuativo ed uniforme dei tessuti, per quanto valide, potevano esser più facilmente superate col meccanismo della lenta e continua espansione: da ciò la perforazione prima della parete laterale mediastinica e successivamente i fatti di compressione del parenchima polmonare.

Durante questo lungo periodo di evoluzione — a qual momento preciso è difficile determinarlo, come difficile è determinare per quale causa, se per un trauma diretto sulla parete toracica, se sotto l'azione di uno sforzo (come

(1) Dévé. Loc. cit.

nel caso di Riemann) (1), ovvero per un forte squilibrio momentaneo nel contenuto cistico — è avvenuta la rottura della ciste nel cavo pericardico, il punto che naturalmente a ciò si presentava più acconcio come quello al cui livello mancava alla ciste ogni appoggio valido sul piano di un tessuto: l'irruzione nella cavità pericardica di un liquido irritante ha provocato una pericardite, che facendo aderire i due foglietti sierosi ha determinato la chiusura della rima di rottura, per cui la ciste ha potuto seguitare nella sua evoluzione, fatto già ripetutamente osservato da altri autori (Librowsky (2), Schede (3), Sklifosowsky (4), Quervain (5), ecc.). Intanto però per tutto l'ambito della sierosa si sono disseminati germi echinococcici, che imboccandone gli stomi, resi anche più beanti dal processo infiammatorio, e pervenuti nelle lacune linfatiche del tessuto sottosieroso, ivi si sono annidati per iniziarvi e compiervi la loro evoluzione cistica, a lor volta circondandosi, col ripetere il tipo proliferativo esogeno della ciste madre, di una corona di cisti nipoti.

***

Nel corso di questo lavoro ho avuto occasione di adoprare più volte, come poco sopra, l'espressione generica di *germi echinococcici* senza prendermi la cura di determinarne più da vicino la vera significazione: cade adesso il momento opportuno di occuparci un po' da vicino dell'argomento. Con denominazione siffatta io ho inteso di designare globalmente tutti gli elementi di una cisti primaria dai quali possono occasionalmente prendere origine delle cisti secondarie. Sulla natura e qualità di questi elementi gli autori sono ben lungi dal trovarsi d'accordo. Secondo il Dévé (6), che riflette in proposito le idee moderne più correnti, le vescicole figlie potrebbero avere sei diversi modi di origine, e cioè: 1° da elementi cellulari inclusi nella cuticola; 2° dallo strato parenchimale o germinativo; 3° dalle vescicole proligere; 4° da elementi cellulari non differenziati inclusi in quest'ultime; 5° dagli scolici; 6° dalle vescicole figlie preesistenti per accollamento parziale delle loro pareti.

È facile comprendere come nel caso nostro, dato il meccanismo tutto speciale della disseminazione per spandimento del liquido cistico in spazio cavitario, l'origine delle cisti secondarie sia da mettersi unicamente o quasi a carico delle vescicole proligere e degli scolici e forse più di quest'ultimi che delle prime, perchè queste, fragilissime, si sono probabilmente rotte sotto l'azione dei movimenti cardiaci, mettendo in libertà i loro scolici. Si potrebbe logicamente domandare perchè all'esame istologico non è mai risultato, nelle

(1) Riemann. Beitr. z. klin. Chir., 1889.
(2) Librowsky. Deutsch. Zeitsch. f. Chir., XXIII.
(3) Schede. Loc. cit.
(4) Sklifosowsky. Loc. cit.
(5) Quervain. Centralbl. f. Chir., 1907.
(6) Dévé. Loc. cit.

numerose sezioni fatte, la presenza di un accumulo di uncini in un punto della parete della ciste, che stesse a rappresentare lo scolice che le dette origine: ma oltre fare osservare che per tale reperto le cisti erano oramai troppo evolute e per di più morte ed in parte degenerate, sta il fatto che anche nelle cisti sperimentalmente ottenute è stata ripetutamente rilevata l'assenza completa di uncini, ciò che il Dévé (1) spiegherebbe o colla scomparsa spontanea degli uncini stessi o piuttosto col fatto che essendosi trasformato in ciste uno scolice, la cui estremità armata era invaginata nel *riceptaculum capitis*, essa è venuta a trovarsi al di fuori della ciste, nella capsula fibrosa avventiziale, ed è rimasta così distrutta senza lasciare traccie.

***

Il caso nostro, patogeneticamente, non è isolato, ma trova riscontro, e perciò conforto, in alcune osservazioni consegnate nella letteratura, essenzialmente nei casi illustrati da Loewenhardt (2), da Boecker (3) e da Bernheim (4). Tutti questi casi infatti presentano caratteri molteplici di rassomiglianza tra loro e con l'osservazione nostra: in tutti esiste pericardite adesiva, molteplicità più o meno spiccata delle cisti e differenza di volume, disseminazione loro irregolare, sede delle cisti più piccole nettamente superficiale, sottosierosa. È merito del Dévé avere rettamente interpretato questi casi come conseguenza di una echinococcosi secondaria del pericardio. Nelle osservazioni di Loewenhardt e di Boecker la ciste primitiva risiedeva nell'orecchietta respettivamente destra e sinistra ed è importante rilevare come essa, dopo essersi rotta nel pericardio disseminandovi i germi, si fosse nuovamente rotta nella cavità auricolare, come lo prova nell'un caso il fatto anatomico dell'apertura esistente nella ciste stessa, nell'altro l'embolia dell'arteria renale. Quanto al caso di Bernheim, sul quale dissi altrove che sarei tornato sopra per rubricarlo tra i veri echinococchi del cuore, evidentemente, contro l'interpretazione dell'autore che le ritiene primitive tutte e tre del pericardio, una sola ciste è realmente primitiva ed è la più vecchia, che per di più appartiene non al pericardio, ma al cuore destro: essa ha subìto una doppia rottura, una dal lato del pericardio, dandovi le due piccole cisti secondarie, l'altra dal lato delle cavità destre cardiache, dando origine alle cisti secondarie del polmone.

Di fronte a queste osservazioni, con le quali, come si vede, l'analogia è pure strettissima, l'osservazione nostra si contraddistingue unicamente per il numero eccezionale delle cisti secondarie: il fatto però trova una logica

(1) Dévé. Loc. cit.
(2) Loewenhardt. Schmidt's Jahrbucher, CXXXIV.
(3) Boecker. Zur Statistik der Ekinokokken. Inaug. Diss. Berlin, 1868.
(4) Bernheim. Loc. cit.

interpretazione in una attitudine biologica tutta speciale del parassita nel caso presente, capace di un doppio meccanismo proliferativo, endogeno ed esogeno nel tempo stesso.

Data questa interpretazione patogenetica si spiegano facilmente tutti gli altri fatti messi in luce dall'esame necroscopico ed istologico: si spiega il numero incalcolabile delle cisti e la loro differenza di età: si spiega la sede nettamente sottosierosa delle medesime e la loro irregolare disseminazione alla superficie del viscere cardiaco, con preferenza per i punti ove più abbondante è il tessuto cellulare, che meglio si presta al loro sviluppo: si spiega la limitazione delle cisti perivasali alla porzione intrapericardica dei grossi vasi, ripetendo anch'esse un'origine pericardiale: si spiega l'età molto inoltrata della ciste primitiva in confronto di tutte le altre e si spiega finalmente il contrasto di vitalità tra la ciste più vecchia, ancora in piena evoluzione, e le cisti più giovani, che erano tutte morte, quella provenendo direttamente da un embrione esacanto, queste portando in sè fin dall'origine e pel fatto stesso del loro meccanismo genetico un carattere di labilità, che ne ha affrettato la morte e la involuzione: evenienze ad agevolare le quali può forse avere anche contribuito l'organismo ospite colla formazione di anticorpi specifici, secondo le più recenti vedute di Ghedini (1) in Italia e e di Heig e Lisbonne (2) in Francia.

*
* *

E così noi potremo dire di essere finalmente giunti a termine delle nostre considerazioni critiche, se alcuni fatti secondari, messi in luce dall'esame istologico, non reclamassero essi pure un breve commento.

E in primo luogo del fatto della *eosinofilia locale.* E' noto come l'echinococco provochi una particolare reazione sanguigna rappresentata da un aumento più o meno notevole del numero degli eosinofili circolante nel sangue: è merito incontrastato del Memmi (3) di aver per primo stabilita tutta l'importanza diagnostica di questo fatto, seguìto nella stessa via a breve distanza dal Tuffier e Milian (4) e dal Darguin e Tribondeau (5) e successivamente da una schiera numerosa di ricercatori (Patella (6), Arcangeli, Cimoroni (7), Luzzatto, Senni (8), ecc.), i quali tutti, pur rilevando che il segno non ha carattere patognomonico, concordano nel dare all'eosinofilia un grande valore semeiologico nella diagnosi di echinococco. Rossello (9), uno degli autori che

(1) Ghedini. Policlinico. Sez. prat., 1907.
(2) Heig e Lisbonne. Semaine médicale, 1907.
(3) Memmi. Riv. critica di Clin. med., 1900.
(4) Tuffier e Milian. Soc. anatomique, 5 avril 1901. Soc. de Chir., 26 fev. 1902.
(5) Darguin e Tribondeau. Soc. de Biologie, 2 nov. 1901.
(6) Patella. Policlinico, Sez. prat., 1902.
(7) Arcangeli e Cimoroni. Policlinico, Sez. prat., 1902.
(8) Luzzatto, Senni. Policlinico, Sez. prat., 1905.
(9) Rossello. Soc. de Biologie, 15 nov. 1907. Gazz. degli Ospedali, 14 genn. 1908.

più di recente si è dell'argomento occupato, avrebbe riscontrato inoltre questo fatto importante, che l'eosinofilia è costante, per quanto modica (4 %) finchè il parassita è vivente, mentre scompare quando il parassita muore o la ciste è tolta chirurgicamente: e le conclusioni di Rossello troverebbero conferma nei resultati sperimentali di Onorato (1) che vide stabilirsi nei conigli una intensa eosinofilia sanguigna iniettando del liquido proveniente da una ciste echinococcica vivente, e quella mancare se il liquido proveniva da una ciste morta. E' noto altresì come fin dal 1902 l'Audibert (2) cercasse di stabilire l'importanza funzionale degli eosinofili, ammettendo che questi elementi servissero a combattere i veleni del sangue e dei tessuti in genere, a neutralizzare ogni sostanza che potesse nuocere al buon funzionamento degli organi. In armonia a tali vedute l'eosinofilia echinococcica sarebbe perciò da interpretarsi come l'effetto di sostanze venefiche elaborate dal parassita: ciò essendo, diveniva logico pensare che anche attorno alla ciste, dove immediatamente si andrebbero a riversare siffatte sostanze, dovessero trovarsi in abbondanza maggiore o minore degli eosinofili. Fu appunto partendo da questo concetto che il Sabrazès (3) per primo instituì una serie di ricerche col risultato di ritrovare un certo numero di eosinofili nel connettivo avvolgente la membrana parassitaria: le ricerche furono proseguite con identico esito positivo dal Dévé (4) ed anche recentemente Lodato (5) potè rilevare una intensa eosinofilia locale all'intorno di un cisticerco endoculare. In questi ultimi tempi poi sono apparsi sull'argomento due interessanti lavori del Boidin (6), che meritano, per l'importanza che hanno di fronte ai dati da noi pur rilevati allo stesso proposito, di esser brevemente riassunti. Nel primo lavoro l'autore riferisce di aver riscontrato insieme a Chauffard nel liquido di una ciste idatica un numero considerevole di eosinofili (38 %) ed emette l'ipotesi che tali elementi si formino direttamente nel tessuto pericistico sotto l'influenza delle sostanze tossiche che emanano dalla ciste parassitaria da cui successivamente passerebbero nel sangue ed avrebbero con tutta probabilità un'importanza antitossica. Nel secondo lavoro lo stesso autore riferisce di aver constatato insieme con Fiessinger l'esistenza di eosinofili nella parete avventiziale di una ciste idatica vivente del fegato, mentre nella parete di un'altra ciste in regressione non esisteva eosinofilia: in quest'ultimo caso l'assenza di eosinofilia locale, che si accompagnava ad assenza di eosinofilia sanguigna, viene interpretata dall'autore come dipendente dalla debole tossicità del liquido idatideo e dall'impermeabilità della parete per avanzata sclerosi di essa.

---

(1) Onorato. Policlinico, Sez. prat., 1907.
(2) Audibert. Soc. de Biologie, 27 dec. 1902. Sem. méd., 1902.
(3) Sabrazès. Muenchen. med. Wochensch., 1903, n. 13.
(4) Dévé. *L'éosinophilie locale des kystes hydatiques.* Soc. de Biologie, 1905. Compt.-rend A. S., T. LVIII.
(5) Lodato. *Eosinofilia in un caso di cisticerco endoculare.* Palermo, 1903.
(6) Boidin. Semaine méd., 1907, pag. 611, e 1908, pag. 71.

Questi resultati del Boidin acquistano maggiore importanza dal fatto di concordare perfettamente con quelli che per altra via e sotto differente punto di vista del problema aveva ottenuto il Rossello: purtroppo i resultati nostri non sono fatti per cementare ulteriormente quest'accordo: noi infatti abbiamo riscontrato eosinofili pressochè nelle stesse proporzioni tanto attorno alle cisti viventi che alle cisti morte: essi erano sempre in genere molto scarsi e situati nelle porzioni più periferiche della capsula avventiziale, qualche volta anche al di là di essa. Boidin avrebbe riscontrato sia nel liquido idatico che nel tessuto pericistico un certo numero di eosinofili a nucleo unico con i caratteri particolari descritti da Dominici (1) come dimostranti la loro origine diretta dai linfociti e ne conclude che con tutta probabilità gli eosinofili si formano nel tessuto reattivo della ciste sotto l'influenza dei veleni emanati dal parassita ed a spese dei linfociti ivi esistenti, il cui protoplasma si caricherebbe poco a poco di granulazioni eosinofile, mentre il nucleo stirandosi diverrebbe bilobato o plurilobato. Senza entrare nella questione della possibile origine dei polinucleati granulosi a spese dei linfociti, sostenuta dagli uni (Wirchow, Gulland, Walzen, Dominici, ecc.) combattuta da altri (Ehrlich, Pinkus, Lazarus, Denys, Levaditi, Patella, Banti, ecc.) mi limito a far rilevare come l'esame accurato degli eosinofili nel nostro caso non abbia mai dimostrato la presenza di forme mononucleate: gli eosinofili erano costantemente a nucleo polimorfo e con protoplasma abbondante, ricco di grosse granulazioni, con tutti i caratteri quindi dei comuni eosinofili che si riscontrano nel sangue. Inoltre è degno di nota il fatto che non esistevano eosinofili nei grossi focolai di infiltrazione come pure nelle porzioni di capsula reattiva più prossima al parassita; onde siamo condotti a ritenere che con tutta probabilità l'origine degli eosinofili situati attorno alle cisti da echinococco non è locale, ma ematica. D'altra parte la scarsità di questi elementi e la loro disposizione indifferente attorno a cisti vive e morte ci fa porre anche in dubbio che la loro presenza stia in rapporto con una flogosi specifica provocata dai veleni del parassita, ciò che concorderebbe del resto colle ricerche del Viñas (2) e del Gherardini (3), i quali negano la tossicità specifica del liquido echinococcico.

***

La nostra attenzione deve fermarsi ancora su di un'altra particolarità offerta dall'esame istologico, la presenza cioè tra ciste avventizia e ciste parassitaria di uno strato di cellule polinucleate, di quello strato che fu per primo descritto dal Leuckart (4) sotto il nome di *strato essudativo cremoso.*

(1) Dominici. Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol., 1902.
(2) Viñas. *Bacteriologia de los quistos hidaticos.* Rev. de la Soc. med. Argentina, 1900.
(3) Gherardini. Policlinico, Sez. prat., 1907.
(4) Leuckart. Loc. cit.

Su di esso pare che ben poco si sia fermata l'attenzione degli zoologi e dei patologi, in quanto il maggior numero di essi o ne taccia affatto o ne accenni appena di volo la presenza: eppure l'averne potuto rilevare con sicurezza la presenza costante a livello delle cisti tutte, tanto della grossa ciste vivente, quanto dalle numerose cisti più piccole già morte e degenerate, mi porta a supporre in questo strato cremoso una finalità funzionale di importanza non indifferente e non ancora perfettamente messa in luce dai patologi, mi porta cioè a ritenere che detto strato cremoso rappresenti un elemento di valida difesa per parte dell'organismo contro il parassita invasore. Lo rilevo da un esame diligente ed accurato dei miei preparati, i quali fondamentalmente ci dicono: 1° che detto strato cremoso quanto a sviluppo risulta sempre in diretto rapporto col grado più o meno avanzato di degenerazione subìto dalla ciste parassitaria; 2° che là dove i fatti degenerativi da parte del parassita hanno raggiunto o stanno per raggiungere il culmine della loro evoluzione è facile constatare da parte di questo strato fatti attivi di fagocitosi a spese dei residui parassitarî, per modo da vedere cisti minime in cui il parassita rimane appena rappresentato da frammenti di cuticola avvolti in un'unica enorme cellula polinucleata, rappresentante dello strato cremoso, la quale li attornia a mo' di anello: 3° che dove per degenerazione è scomparsa ogni traccia dell'elemento echinococcico rimane a lungo, entro la capsula avventizia fatta sclerotica, a testimoniarne la pregressa esistenza, un'unica cellula gigante polinucleata: strana immagine istologica questa, di cui male si arriverebbe ad interpretare la significazione se non fosse stato possibile seguire grado a grado l'evoluzione dei fatti morbosi che ad essa conducono: la grossa cellula gigante unica è l'espressione finale della lotta tra strato cremoso e parassita: questo, disgregato, fagocitato e finalmente distrutto ha permesso la fusione dello strato stesso in un'unica enorme cellula polinucleata, rimasta così racchiusa entro la capsula avventizia, nel cui seno si sono andati svolgendo gli episodi della lotta (1).

Manifestamente queste cellule giganti rientrano per la finalità loro nella grande classe delle cellule giganti da corpi stranieri: diversificano però notevolmente dalle più comuni categorie conosciute di siffatti elementi per la genesi loro specialissima, mentre tra queste ultime rientrano invece completamente quelle cellule giganti da noi riscontrate in un punto ben limitato della capsula avventizia della grossa ciste dell'orecchietta destra, là dove essa si unisce strettamente con la cotenna di saldamento pericardico e dove un

(1) Queste cellule se non completamente nella genesi loro, possono tuttavia nella finalità ultima essere ravvicinate a quelle osservate da Diamare (Centralbl. f. Bakter., Bd. XXI, 1897) nei noduli di neoformazione contenenti uove di *Mesogonimus constrictus* riscontrate lungo il percorso dei vasi della sierosa intestinale dello stomaco e del pancreas del *Talassochelis Caretta:* si trattava però qui di un fenomeno reattivo ad evoluzione molto complessa calcato essenzialmente sul tipo della neoformazione tubercolare, del quale riproduceva gli elementi costituenti essenziali: cellule giganti, cellule epiteliodi e zona reattiva all'intorno.

grosso strato di tessuto reattivo testimonia dell'evoluzione in questo punto di fatti del tutto speciali, che già abbiamo avuto luogo di interpretare come l'effetto della rottura della ciste a questo livello: esse infatti sono immerse in pieno spessore di tessuto di granulazione, non hanno capsula reattiva intorno e nella massa protoplasmatica presentano inglobati frammenti riconoscibili di cuticola parassitaria. E giacchè il discorso ci ha di nuovo condotti sull'argomento della rottura della ciste madre, non saranno inutili poche parole ancora a sua illustrazione.

Questa rottura noi l'abbiamo ammessa essenzialmente sulla base di fatti istologici rilevati sulla capsula avventizia a questo livello, parendoci che per essa chiaramente parlassero e lo spesso strato di tessuto di granulazione ivi esistente, e le cellule giganti in atto di fagocitare frammenti di cuticola in esso immerse e la presenza di frammenti cuticolari liberi nello spessore sopratutto delle sporgenze mamellonari della faccia interna: ma la ciste parassitaria vera e propria l'abbiamo trovata integra, al più un po' afflosciata. Contraddice questo reperto col fatto di una pregressa rottura? Per nulla, in quanto numerose osservazioni dimostrino come una ciste echinococcica possa rompersi e poi richiudersi per continuare indisturbata la sua evoluzione: ne fanno fede i casi già altrove citati da Librotsky, Schede, Sklifosowsky, Quervain: quest'ultimo specialmente è assai dimostrativo: una ciste voluminosa del fegato si riformò rapidamente dopo rottura: deciso l'intervento operatorio la ciste si ruppe di nuovo spontaneamente e la laparotomia, eseguita poche ore dopo l'accidente, non permise di rilevare sulla ciste parassitarie asportata traccie riconoscibili nè dell'una nè dell'altra rottura. E neanche l'assenza completa di sintomi clinici all'atto della rottura parla contro siffatta posssibilità.

Lasciamo pur da parte che la storia anamnestica del nostro paziente tace completamente a questo proposito: essa fu potuta raccogliere in modo così monco e incompleto da dare poco affidamento di corrispondere alla realtà dei fatti: ma prendiamo pure per buono che la rottura si sia fatta nel silenzio più completo di ogni manifestazione clinica, senza dolore violento, senza fenomeni di collasso, senza eruzione di orticaria e via dicendo: la cosa non potrebbe nè dovrebbe tuttavia recar meraviglia in quanto si abbiano osservazioni ben accertate di un'evoluzione siffatta: ne è tipico esempio l'osservazione del Peyrot-Milian (1): l'ammalato di altro mai si era accorto che di uno sviluppo lento ed insidioso dell'addome: la laparotomia mise in evidenza insieme a molte cisti diffusamente sparse per l'àmbito peritoneale, una grossa ciste della faccia inferiore del fegato, portante una piccola apertura ombelicata, per la quale si metteva in libera comunicazione colla sierosa: era dunque

(1) PEYROT-MILIAN. Citato da DÉVÉ.

una ciste che si era rotta senza alcun corteggio di fatti clinici salienti, perchè incapaci di risvegliare l'attenzione stessa del malato.

***

Poche parole finalmente in merito alla questione dell'*influenza* che il *contatto* immediato di una ciste echinococcica con la *parete di un' arteria* può avere sulla integrità della parete medesima e sulla funzionalità del vaso: la questione è stata posta nettamente dal Mariotti-Bianchi (1) in un suo recente lavoro a proposito di un caso di echinococco del cuore, nel quale la morte improvvisa del paziente fu potuta riportare ad una trombosi del ramo discendente della coronaria sinistra, preda di un intenso processo arteritico nel punto in cui veniva a contatto colla ciste parassitaria. Le sezioni istologiche dimostrarono un inspessimento notevole a carico delle tre tuniche arteriose, ma più specialmente della tunica media, divenuta quadrupla del normale e presentante dal lato della ciste fatti spiccati di necrosi, fatti che dominavano anche nel miocardio contiguo al vaso. Il Mariotti-Bianchi, nella interpretazione che dà sopratutto dell'arterite della coronaria, ammette che nello stabilirsi di questa ed in particolar modo dei fatti di necrosi sia entrata in giuoco insieme colla compressione da parte della ciste anche la tossicità del liquido echinococcico.

Nel nostro caso invece l'esame di preparati multipli in cui furono potuti colpire rami coronari a contatto di pareti cistiche ed immerse nei focolai di infiltrazioni circostanti non permise di rilevare alterazioni anche lievi a carico della parete vasale od alterazioni di indole necrotica nel miocardio adiacente. Noi non sapremmo quindi spiegarci la spiccata diversità di reperto in confronto col caso di Mariotti-Bianchi se non attribuendo nel caso nostro alla speciale piccolezza ed alla rapida degenerazione della ciste la mancanza di un'apprezzabile reazione degenerativa tanto sui tratti di parete vasale che sui fasci miocardici a contatto di essa.

***

Muto o quasi il commemorativo anamnestico, monco ed incompleto l'esame obiettivo, sarebbe un fuor d'opera attardarci a discutere il *lato clinico* della nostra osservazione: rilevo solo la grande adattabilità funzionale del viscere cardiaco di fronte ad un complesso di lesioni che ne compromettevano così profondamente l'integrità, cosa che sta del resto in perfetto accordo con quanto ne insegna la patologia cardiaca tutta.

L'anamnesi accenna vagamente ad un avvenimento morboso, interpretato come pleurite secca, da cui pare abbia preso spiccatamente le mosse il peggioramento progressivo delle condizioni del paziente: non potrebbe invece trattarsi di fenomeni pericarditici, concomitanti e susseguenti alla rottura della

(1) MARIOTTI-BIANCHI. Loc. cit.

ciste? Pongo l'ipotesi, ma non la discuto, perchè a ciò ne mancano manifestamente gli elementi essenziali tutti.

***

E riassumendo:

Noi ci troviamo dinanzi ad una singolarissima osservazione di echinococco primitivo del cuore, che essenzialmente per queste particolarità si contraddistingue:

1° per il numero stragrande di cisti parassitarie che disseminano tutto il viscere nonchè il cellulare che involge alla base i grossi tronchi vascolari emergenti dal cuore;

2° per il tipo proliferativo squisitamente esogeno dimostrato dal parassita;

3° per trattarsi di una localizzazione echinococcica primitiva unica, fattasi a livello della orecchietta destra, dalla quale poi, fondamentalmente pel meccanismo della echinococcosi secondaria delle sierose, accessoriamente per quello della proliferazione esogena, si è fatta in via secondaria la larga disseminazione cistica per tutto l'àmbito pericardico;

4° per la constatazione di fatti istologici a livello del punto in cui la grossa ciste traversa il cavo pericardico, atti a dare la dimostrazione anatomica che a tal livello è avvenuta ad un dato momento la sua rottura;

5° per essersi la ciste parassitaria potuta richiudere dopo la rottura e seguitare nella sua evoluzione, senza che su di essa rimanessero della rottura traccie evidenti rilevabili sia con il semplice esame anatomico sia con la più fina indagine istologica;

6° per aver potuto rilevare la presenza costante di uno strato essudativo cremoso, disteso tra ciste avventizia e ciste parassitaria, ed averne potuto in certo qual modo fermare l'importanza funzionale nel senso di rappresentare un valido elemento di difesa messo in opera dall'organismo contro l'ospite invasore;

7° per non aver potuto riconoscere nella eosinofilia locale la significazione che ad essa tendesi di dare da alcuni, di un mezzo cioè di difesa dell'organismo contro i presupposti veleni elaborati, come espressione del suo metabolismo organico, dal parassita echinococcico;

8° infine per non aver potuto rilevare lesioni evidenti delle pareti arteriose anche là dove esse si accollavano intimamente alle cisti parassitarie.

Siena, settembre 1908.

BIBLIOGRAFIA SULL'ECHINOCOCCO DEL CUORE.

1. Anderson. Virchow-Hirsch's Jahresber., 1872.
2. Andral. Anatomia patologica.
3. Barkley. Centr. f. d. wiss. Med., 1868.
4. Berg. Journal f. Kinderkrank. von Behrend u. Hildebrand III, n. 15.
5. Bernheim. Thèse de Cornet. Nancy, 1878.

6. BOEKER. *Zur Statist. der Ekinok.* In Diss. Berlin, 1868.
7. BOSSELJOON. *Ueber Ekin. im Herzen.* In Diss. Giessen, 1904.
8. BRODOWSKY. Virchow-Hirsch's Jahresb,, 1876.
9. BUDD. Schmidt's Jahrb. CXVI.
10. BUGETI. *32 Vanderversamml. der ungar. Aertze,* etc. Klausenburg, 1903.
11. BULNHEIM. *Ein Fall von Ekinokokken-Embolie der Hirnarterien.* In. Diss. Kiel, 1890.
12. CALVERT. Bartlomew's Hosp. Report, 1903.
13. CARSWELL. *Diseases of the lungs and heart.* London, 1854.
14. CHIARI. Verh. deutsch. pathol. Gesellsch., 1905.
15. CLASSIUS. Meckel's pathol. Anatomie II.
16. DEMAUTKÉ. Soc. anat. de Paris, 1895.
17. DEPAUL. In DAVAINE. *Traité des Entozoaires.*
18. DRIXELIUS. *Ekinokokken Statistik,* etc. In Diss. Kiel, 1900.
19. DUCASTEL. Soc. anatom. de Paris, 1870.
20. DUPUYTREN. Journal de Méd. par CORVISART. V, pag. 139. — Arch. f. phis. Heilk., V, pag. 284. Meckel's pathol. Anat. II, 2 pag. 426.
21. GOODHART. In DAVAINE, cs.
22. GRIESINGER. Arch. f. physiol. Heilk. V. pag. 280.
23. GRULEE. Surg., Gynecol. and Obstetr., 1905.
24. HADDEN. Trans. of the pathol. Soc., London, 1888.
25. HABERSCHON, in KUECKENMEISTER u. ZUERN., pag. 225.
26. HERARD. Cit. da DAVAINE.
27. HOLMES COOTE. Med. Times. 1855.
28. HERBERT FRANS. Med. Chir. Trans., 1852. — Schmidt's Jahrb. CXVI. Arch. f. Phys. Heilk., 1846.
29. KELLY. Cit. da DAVAINE.
30. KLEHMET. Virchow-Hirsch's Jahresb., 1897.
31. KOKALL. Wiener klin. Wochenschr., 1901, n. 4.
32. LEHNE. Virchow-Hirsch's Jahresb., 1896.
33. LITTEN. Charité-Annalen, 1876.
34. LOEWENHARDT. Schmidt's Jahrb. CXXXIV.
35. LUGLI. *Un caso di cisti d'echinococco del cuore.* Roma, 1903.
36. MAESTRELLI. Giorn. di Medicina militare, 1871.
37. MARIOTTI-BIANCHI. Bull. Soc. Lancisiana Ospedali di Roma, Anno XXVII, Fasc. IV.
38. MASCHKA. Virchow-Hirsch's Jahresb., 1880.
39. MECKEL. Arch. f. physiol. Heilk., 1846.
40. METTENHEIMER. Memorabilien XXII.
41. MORGAGNI. *De sedibus et Causis morbor.*
42. MOXON. Cit. da DAVAINE.
43. OESTERLEN. Virchow's Archiv XLII.
44. OLLIVIER-DE WELLING. *Des kystes hgdatiques du coeur.* Thèse de Paris, 1872.
45. OTTO. Arch. f. physiol. Heilk, 1846.
46. PEACOCK. Cit. da DAVAINE.
47. PEACOCK and WALE HICKS. Cit. da DE WELLING. Th. de Paris, 1872.
48. REIMER. Jahrb. f. Kinderheilk. Neue Folge X.
49. ROKITANSKI. Lehrb. der pathol. Anat.
50. ID. Schmidt's Jahrbüc. CXVI.
51. RUTTY. Meckel's Handbuch der path. Anat. II, 2.
52. SCHRAUBE. Berlin. klin. Wochenschr., 1887, n. 1.
53. UROS-MASOVCIC. Wiener klin. Wochenschr., 1904.
54. WEBER. *Beitrag z. Statistik der Ekinokkenkrankh.* In Diss. Kiel, 1887.
55. WILLIAMS v. DEUTSCH. Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankh., Bd. IV.
56. WILLIAMSON. Allg. med. Zeitung, 1864.
57. WUNDERLICH. Arch. f. Physiol. Heilk., 1858.

V.

LABORATORIO DI TERAPIA FISICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal prof. S. SALAGHI

Sfigmodinamometro

per il prof. S. SALAGHI

L'istrumento, che sotto questo nome presentai all'ultimo Congresso italiano di medicina interna (1), serve alla misura della pressione arteriosa ed in pari tempo a rilevare alcuni fenomeni dinamici della circolazione. Si com-

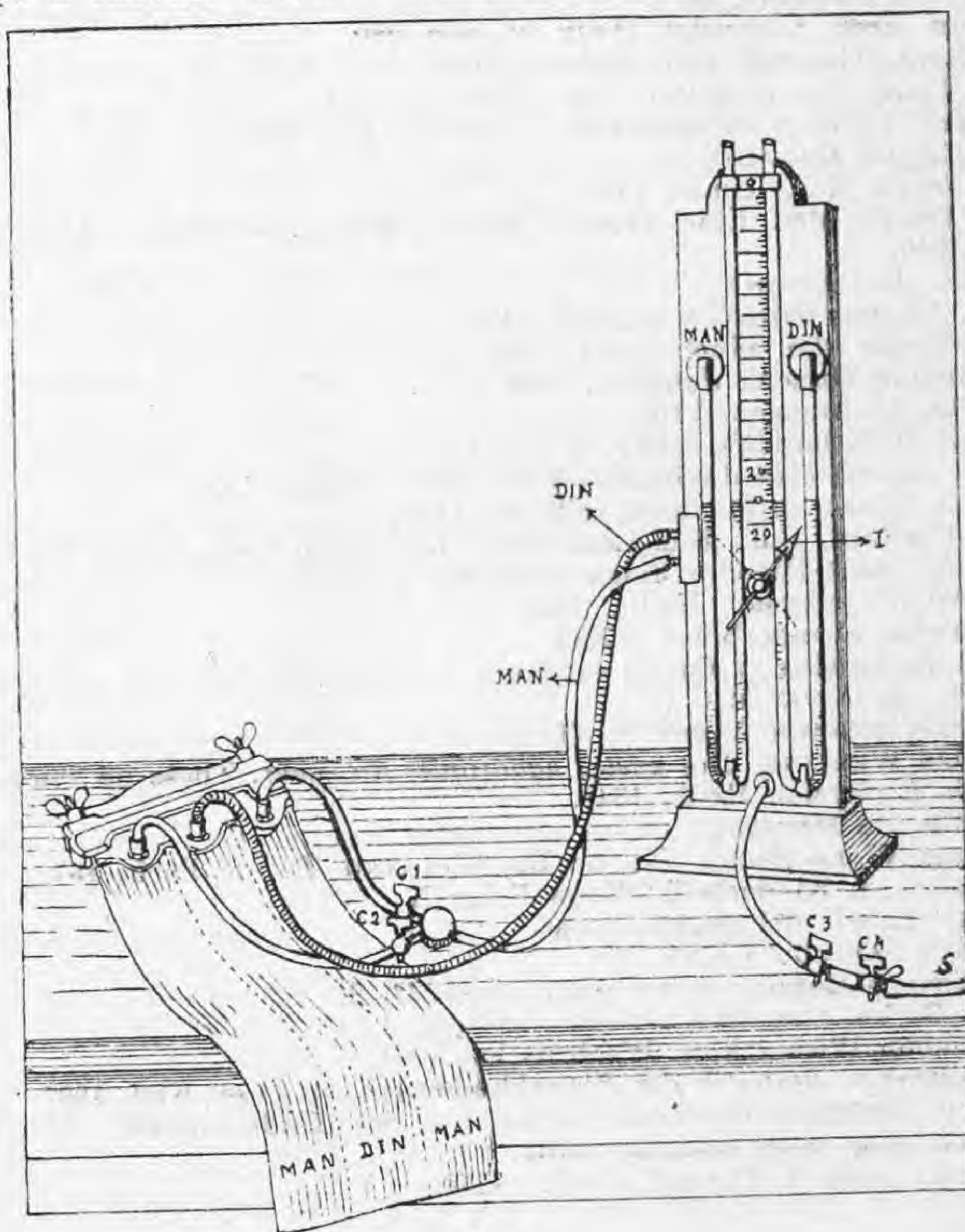



FIG. 1ª.

pone di due istrumenti di funzione distinta, i quali sono intimamente tra loro riuniti: di uno sfigmomanometro e di un esploratore dinamico. La loro fusione in un solo istrumento era richiesta dalla natura stessa di quelle due ricerche le quali si aiutano a vicenda nello studio della circolazione. Era anche in-

(1) XVIII Congresso della Società italiana di medicina interna, tenuto in Roma, ai 26-29 ottobre 1908.

dicata pel fatto che, per provocare delle manifestazioni dinamiche, è necessario di interrompere per un istante il corso del sangue in una regione, e ciò si fa molto comodamente con uno sfigmomanometro a manicotto.

Il manicotto qui, invece di essere unico come negli sfigmomanometri ordinari, è ripartito in due manicotti o bracciali più bassi (Fig. 1, *man*, *man*). Questi sono avvolti al braccio ad una certa distanza tra loro. Comunicano insieme con un manometro; ognuno a sua volta può esserne separato per mezzo di una chiavetta (c^1 c^2). Nel loro intervallo ed avvolto un altro manicotto (*din*) provvisto di un secondo manometro. Per comodità i due manometri (*man*, *din*) sono posti sul medesimo sostegno, vicini tra loro. È facile cosa di seguire le oscillazioni del polso in entrambi e di confrontarne l'ampiezza. Un solo insufflatore (*S*) serve promiscuamente per l'uno o per l'altro sistema di tubi, con cui può essere messo separatamente in comunicazione per mezzo di una chiavetta a tre vie munita di lungo indice esterno (*I*). Secondo che l'indice viene volto a destra o a sinistra, si apre la comunicazione o coi due tubi estremi o con quello intermedio. I manicotti multipli rimangono dissimulati entro un involucro della larghezza circa del bracciale di Recklinghausen.

Il congegno, nel tutto insieme, ha l'aspetto di un semplice sfigmomanometro e si adopra nello stesso modo; nel suo interno però le parti funzionano in modo differente l'una dall'altra. I manicotti superiore ed inferiore insieme associati concorrono nell'obliterare l'omerale; fungono da bracciale dello sfigmomanometro; danno la misura della pressione arteriosa, massima o minima. Il manicotto intermedio ha l'ufficio di rilevare alcuni effetti della forza viva della corrente sanguigna. È una specie di esploratore dinamico. Manifesta la sua azione in un modo tutto particolare, come ora vedremo.

Affinchè sia più sensibile ai cambiamenti di volume nella eszione di braccio cui è applicato, si gonfia in precedenza ad una tensione di cent. 3 H. Dopo ciò non v'è che da misurare con lo sfigmomanometro la pressione massima secondo il metodo ordinario, e poi, mantenendo ov'è la pressione al grado raggiunto, escludere il volume d'aria dell'insufflatore (con la chiavetta c^3) e, se si vuole, anche l'aria del bracciale inferiore (con la chiavetta c^2). Appaiono allora nel manometro di sinistra (*man*) le pulsazioni trasmessevi dal bracciale superiore.

Mentre questo tubo offre oscillazioni di pressione più o meno ampie secondo i casi, esse stentano a propagarsi al manometro di destra (*din*) appartenente all'esploratore. Ciò avviene, fino ad un certo punto, pure in condizioni fisiologiche. La ragione del fatto non è difficile a comprendersi. La forte compressione fatta dal singolo superiore che finisce con l'occludere quasi interamente l'arteria lasciandovi appena un sottilissimo spiraglio, ed insieme la elasticità delle parti comprese nel recinto dell'apparecchio costituiscono un impedimento al propagarsi del moto ondulatorio. È una nuova resistenza che viene ad aggiungersi alle resistenze naturali del circolo.

Maggiore però è la forza viva che possiede la corrente arteriosa, e più facilmente le onde avranno forza di sorpassare l'impedimento. Sotto tale aspetto esse col loro contegno varranno da indice della energia cinetica da cui è animata la corrente stessa. E di fatti allo stato patologico le oscillazioni del

polso si vedono nei diversi casi variare grandemente durante il loro passaggio attraverso quell'ostacolo, segno di rilevanti differenze nell'attività circolatoria. Ora svaniscono del tutto nel secondo manometro (*din*), ora vi conservano una insolita ampiezza, e via via nei gradi intermedi. Possono essere altissime e ciò

Man.
Din.

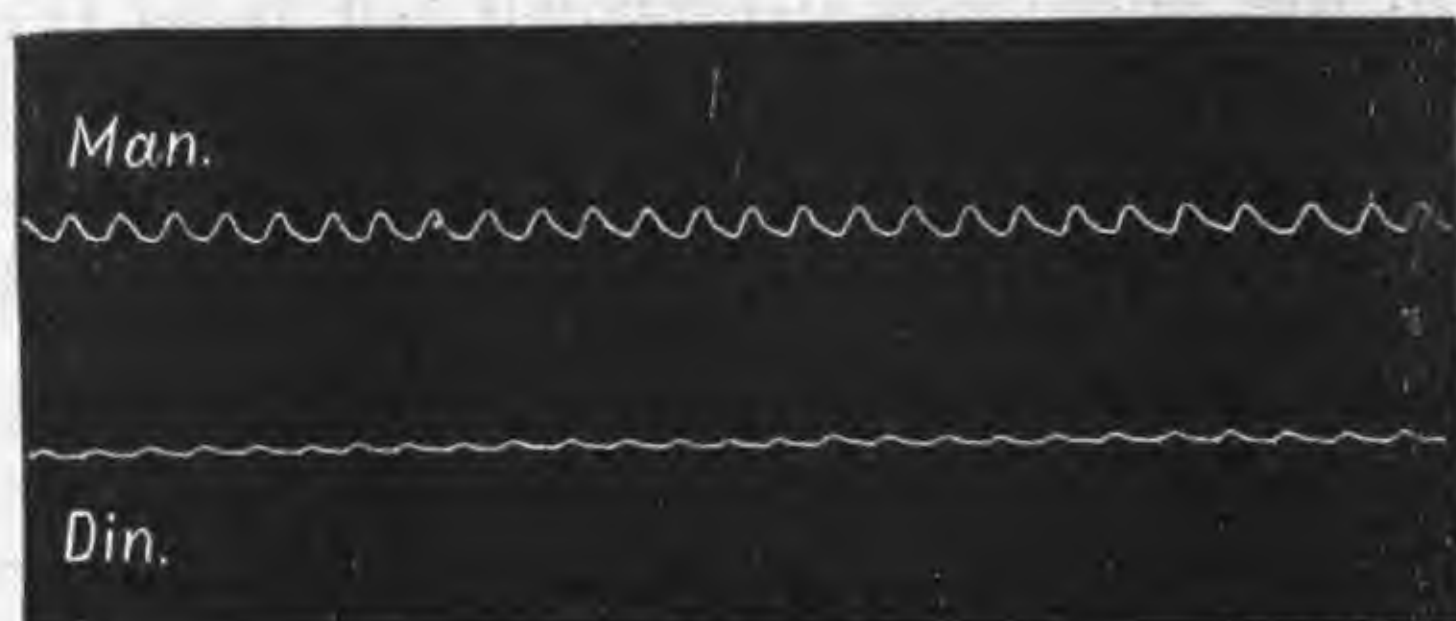



FIG. 2ª.

non ostante impotenti a farsi strada, come viceversa possono essere brevi e riuscire molto efficaci. Il loro potere di trasmissione è espresso dal rapporto, o quoziente, che passa tra l'ampiezza delle escursioni pulsatorie dei due manometri. Questi sono vicinissimi, separati soltanto dalla scala graduata che

Man.
Din.

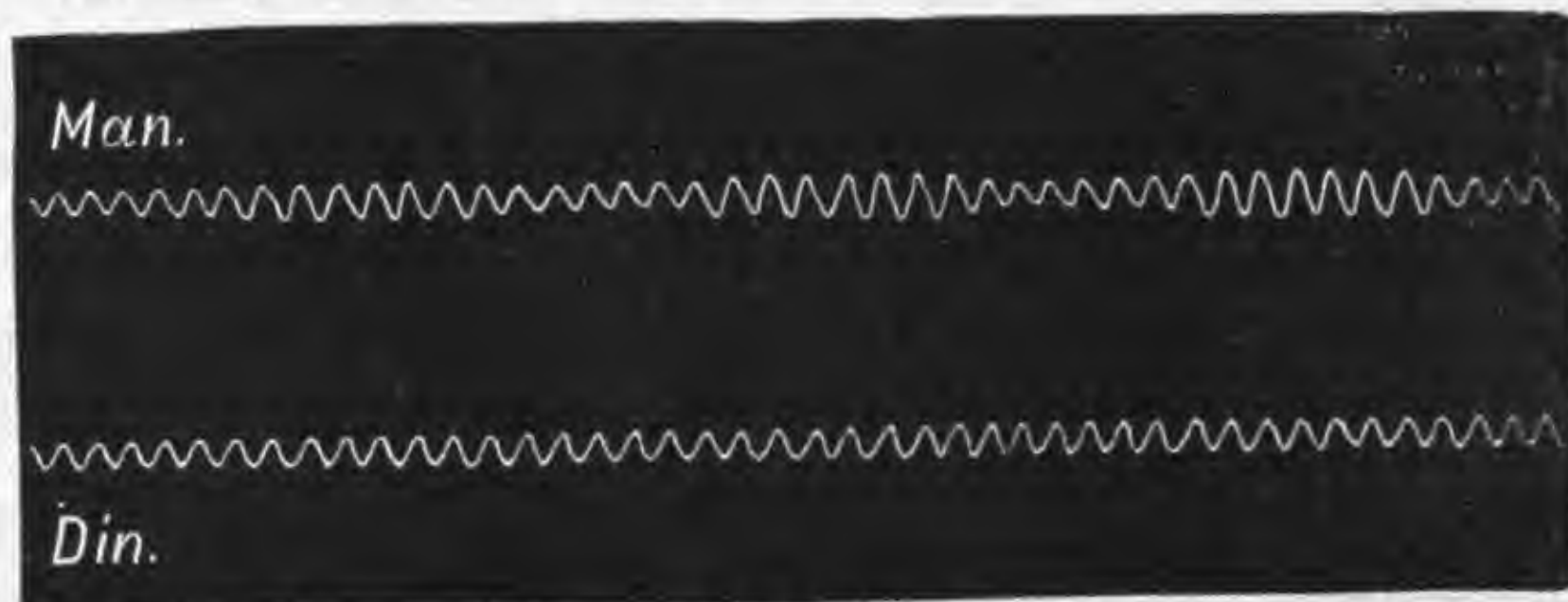



FIG. 3ª.

hanno in comune. Le escursioni vi si seguono bene con l'occhio; se ne paragona l'ampiezza assai meglio che nei tracciati raccolti con l'apparecchio grafico, ove per istituire il confronto manca una scala graduata.

In condizioni fisiologiche il quoziente in media è di $^1/_5$, come risulta da

Man.
Din.

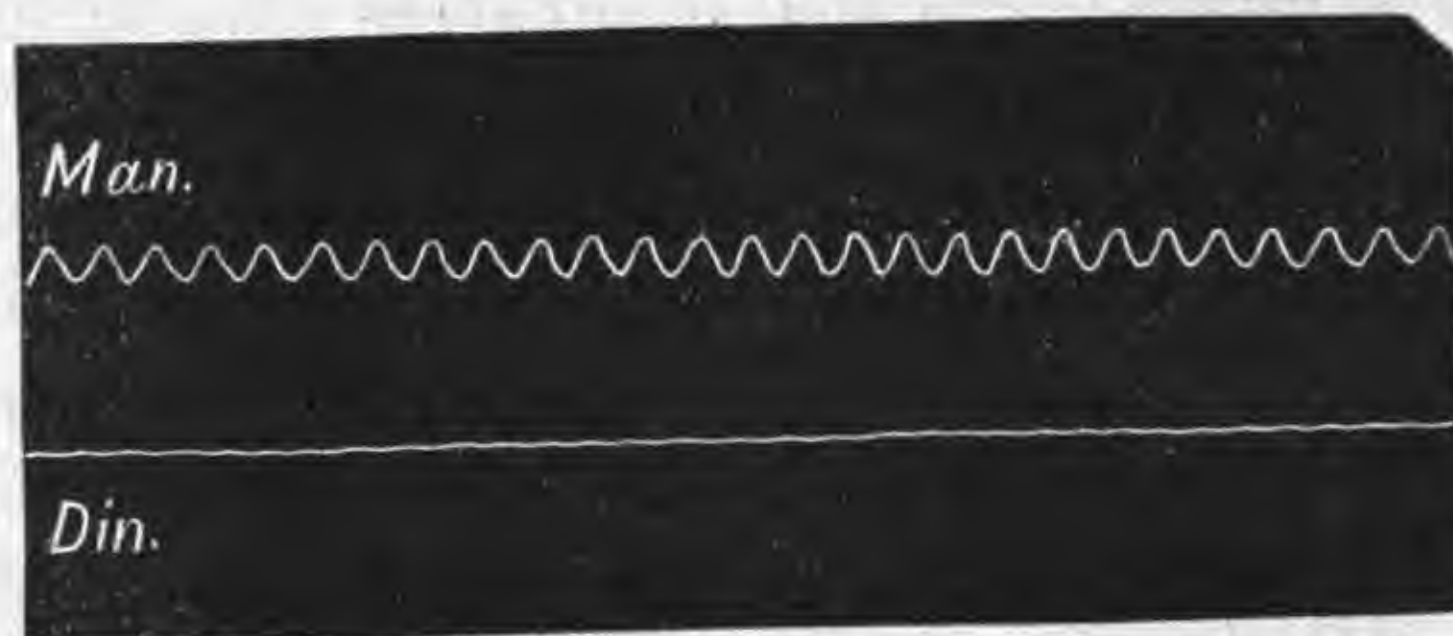



FIG. 4.ª

esperienze fatte su giovani militari sani (Fig. 2). Cresce dopo il pasto, dopo moderato esercizio muscolare; sale talvolta notevolmente negli stati emotivi con cardiopalmo (Fig. 3). È basso, per lo più, nell'ipertensione, arteriosclerosi (Fig. 4), nefrite interstiziale cronica; però talora lo è pure in casi di ipotensione: il grado della pressione arteriosa dunque per sè stesso non fa regola. Similmente nei vizi della mitrale, nell'insufficienza aortica, in istato di relativo compenso (Fig. 5 e 6). Il quoziente è alto, non di rado molto alto, nelle

malattie febbrili quando colpiscono individui robusti, e la circolazione è vigorosa (Fig. 7); non lo è però in altri casi. Non l'ho trovato tale, per es., in

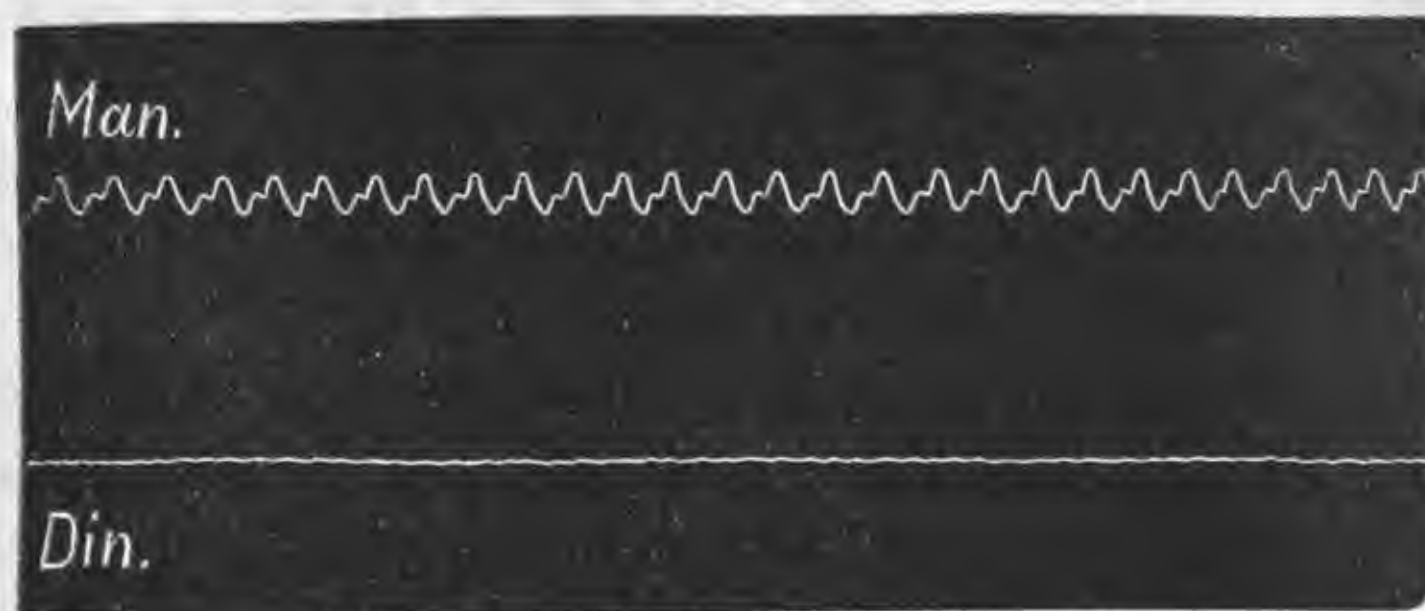



FIG. 5a.

alcuni tifosi; erano adolescenti, gracili, con tendenza a raffreddarsi dell'estremità (d'estate) mentre la temperatura centrale era alta (Fig. 8), senza che

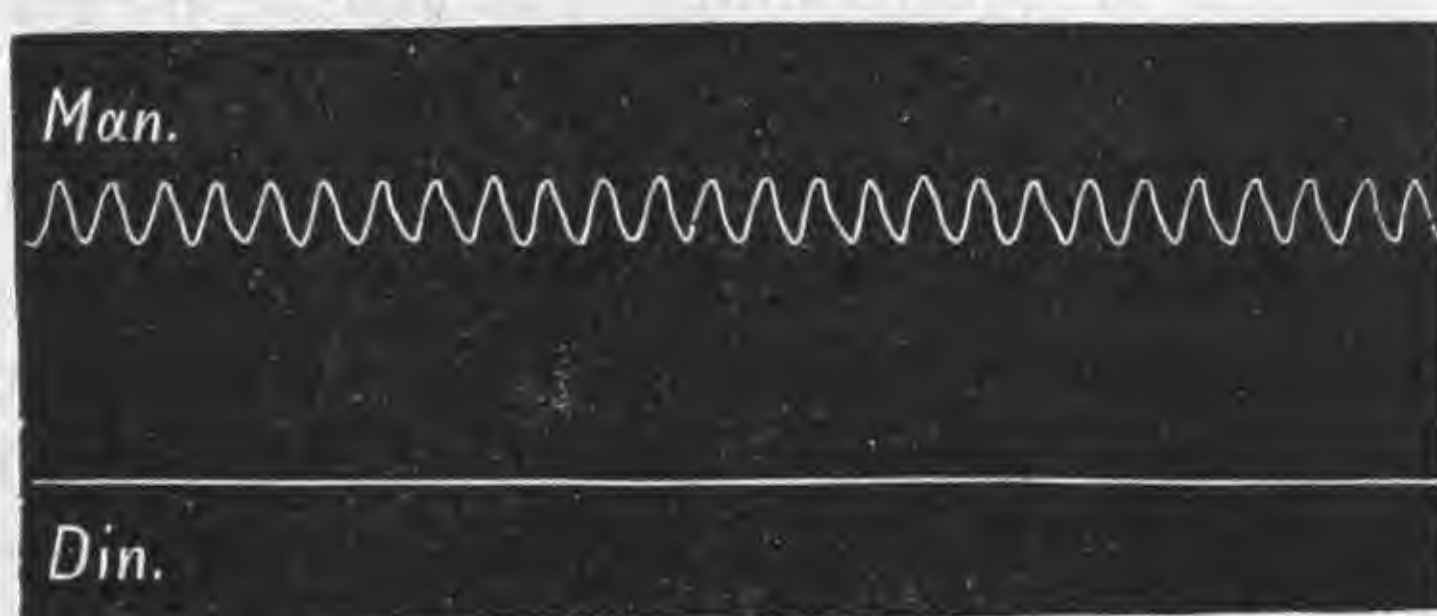



FIG. 6a

essi presentassero una particolare gravità. Maggiore luce si attende da nuove prove; qui è più che mai necessario il responso clinico. I tracciati riprodotti

FIG. 7a.

nelle figure si presero tenendo lo sfigmomanometro alla pressione delle oscillazioni massime del polso. Le esperienze furono fatte in malati della Clinica

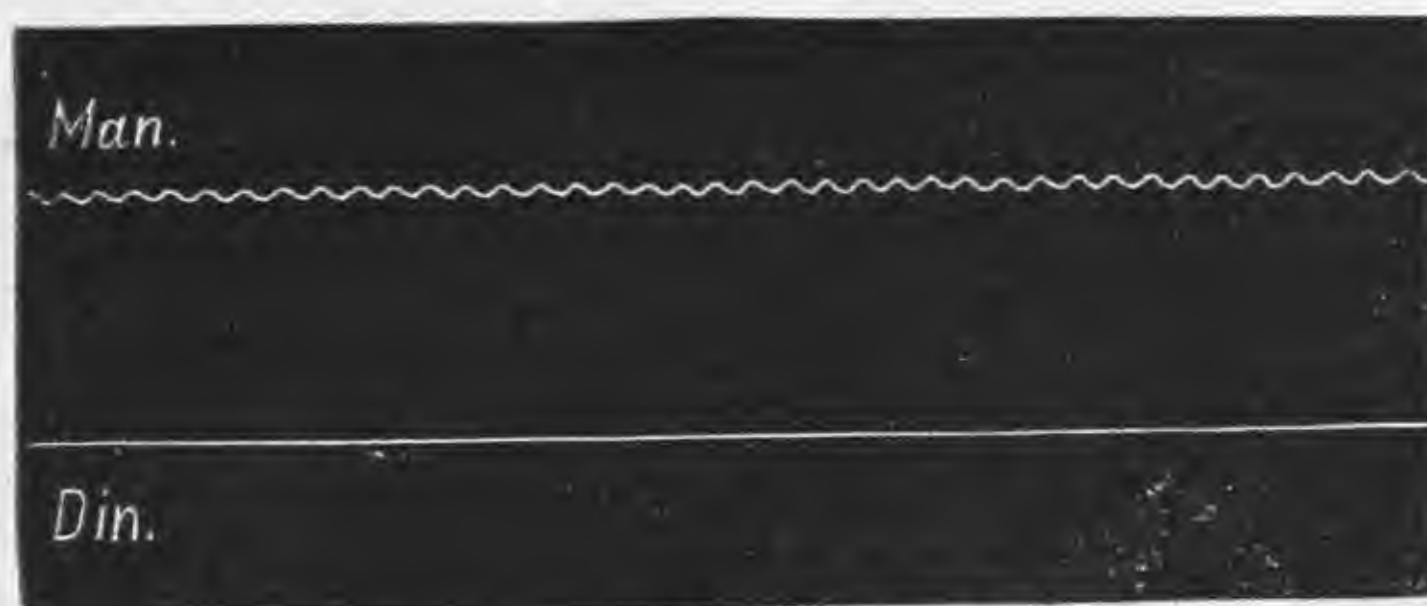



FIG. 8a.

medica e dell'Ospedale militare di Bologna. Ora non potevo darne che un cenno, ma saranno pubblicate a parte.

Vi sono alcuni artifici atti ad agevolare, all'occorrenza, la trasmissione delle pulsazioni all'esploratore, durante la prova sfigmomanometrica. Uno è

di accrescere la pressione iniziale nell'esploratore, ciò che lo rende più sensibile; portarla, per es., da 3 cent. Hg, che è il grado solito, fino ad 8. Un altro più comodo e di uso frequente è di abbassare di un 3 cent. la pressione massima dello sfigmomanometro aprendo appena quanto basta la chiavetta (c^3) dell'insufflatore e quella per lo sfogo dell'aria all'esterno (c^4). Se neppure questi espedienti riescono a promuovere il passaggio delle onde al manicotto medio, segno è che la circolazione è molto debole.

Altri mezzi servono a modificare le oscillazioni soltanto dalla parte dello sfigmomanometro: chiudendo la chiavetta (c^2) del bracciale inferiore, esse crescono in ampiezza; scompaiono se si chiude anche la chiavetta (c^1) del bracciale superiore, mentre continuano immutate le escursioni manometriche dell'esploratore. Non so se queste due ultime varianti avranno qualche utile impiego in pratica.

*
* *

I valori che segna lo sfigmomanometro — visibili nel manometro di sinistra (*man*) — ossia grado della pressione massima, ampiezza delle oscillazioni del polso, porgono un criterio per giudicare del lavoro del cuore, rispettivamente di quella frazione che è distribuita al braccio. L'approssimazione sarebbe maggiore portando l'istrumento al punto delle oscillazioni massime del polso, il che, volendo, può farsi in secondo tempo. Allora sarebbero applicabili i calcoli della sfigmobolometria di *Sahli* sul lavoro del cuore (1). Tutte le ricerche di questo metodo sono eseguibili col presente apparecchio. Ma anche fermandosi a quella prima manovra, così sollecita, della pressione massima si hanno già valori sufficienti per i bisogni della pratica. Se rimangono alquanto più bassi, pure sono circa proporzionali a quelli ottenuti col metodo della sfigmobolometria, come ho potuto verificare con misure di confronto. Del resto, volendo avvicinarsi di più ai dati bolometrici, basta abbassare di un 3 cent. la pressione nello sfigmomanometro dal punto massimo raggiunto. Ciò suol farsi comunemente, non appena compiuta la prima determinazione.

Il grado di attenuazione che offrono le pulsazioni nel loro giungere allo esploratore — cosa visibile nel manometro di destra (*din*) — dà un indizio, come si è detto, della forza viva della massa sanguigna. Ci ragguaglia in pari tempo rispetto al lavoro utile della pompa cardiaca, poichè il lavoro utile, il quale ha per effetto la velocità della circolazione, è il prodotto della forza viva, altrimenti detta energia cinetica o carico di velocità. Essa è la frazione di forza motrice che ancora rimane disponibile per la progressione del sangue (*carico di velocità*), dopo che la parte maggiore della forza motrice si è convertita in pressione a monte delle resistenze del circolo, nelle arterie (*carico di pressione*). Essa è che genera la corrente, con la sua abbondanza rende la circolazione più o meno attiva.

Gli indizi che si traggono dallo sfigmomanometro sul lavoro complessivo del cuore, presi separatamente, non hanno sufficiente valore per consentire un giudizio sullo stato buono o difettoso della circolazione, altro che in qualche determinata condizione. È cosa che risulta dalle nozioni elementari dell'emodinamica, come ebbi occasione di esporre in altro luogo (2). Dissi allora che

(1) H. Sahli. *Die Sphygmobolometrie, eine neue Untersuchungsmethode der Zirkulation.* Deutsche mediz. Wochenschrift, 1907, n. 16 n. 17.
(2) S. Salaghi. *Errori odierni di emodinamica.* Riv. critica di Clin. med., 1908, n. 3-4.

era una pretensione esagerata quella di Sahli di voler riconoscere per tal mezzo se una sistole del ventricolo sinistro sia normale, oppure si mantenga sopra o sotto al normale. Il cuore può lavorare moltissimo, senza che per questo se ne avvantaggi gran fatto il corso del sangue, se quasi tutta la sua energia va consumata a superare troppo gravi impedimenti vasali o imperfezioni generatesi nel suo congegno valvolare. Le esperienze fatte ora da Schulthess (1) nella medesima Clinica di Sahli col metodo della sfigmobolometria vengono a confermare le mie previsioni. Presa una media generale dei risultati, egli avrebbe osservato che il lavoro del cuore non offre differenze degne di nota tra i sani ed i cardiopazienti in riposo, quantunque in questi esca facilmente fuori dei confini normali. Soltanto col ricorrere ad un espediente indiretto ebbe a trovarvi una certa divergenza, ed è che nei cardiopazienti, dopo una certa quantità di esercizio fisico, tende il lavoro del cuore a diminuire, ciò che non avviene nei sani. Giova per altro riflettere che, per istituire di simili ricerche, è necessario il sussidio di un apparecchio grafico; conviene misurare nei tracciati col regolo millimetrico le lunghezze corrispondenti alla pressione iniziale dello sfigmomanometro ed alle oscillazioni del polso bisogna ridurre in chilogrammetri (!) l'esercizio fatto dagli ammalati camminando o salendo scale: tutte cose che certo rendono il metodo poco adatto alla pratica medica. Senza parlare delle tante cause d'errore che s'incontrano nell'adoprare procedimenti così indiretti di misura.

Quegli stessi indizi sul lavoro totale diventano preziosi quando possano essere messi a riscontro col lavoro utile del cuore. Nel presente dispositivo ciò si fa in un momento, alla semplice ispezione dei due manometri.

Nella dimostrazione pratica che feci innanzi al citato Congresso di medicina interna in Roma questo confronto riuscì vieppiù efficace per il contrasto degli effetti differenti avuti nei soggetti di esperimento. In un caso di insufficienza delle semilunari aortiche, con alta pressione arteriosa, si videro le oscillazioni del polso salire ad un grado altissimo dalla parte dello sfigmomanometro; eppure non giungevano a trasmettersi punto al manometro dello indicatore dinamico. All'opposto in alcuni febbricitanti, dalla pressione arteriosa piuttosto bassa, le oscillazioni del polso erano assai brevi, ma si trasmettevano bene. Grande lavoro con scarso effetto utile nel primo caso; abbondanza di forza viva, circolazione vivace negli ultimi, tenuto conto anche della maggiore frequenza del polso. Era quasi una riproduzione delle precedenti esperienze che ho illustrato con le figure. I malati erano stati scelti nei Padiglioni V e VI del grandioso Policlinico Umberto I. Devo un particolare ringraziamento ai primari professori Ascoli e Zeri, agli aiuti-assistenti dottori Frulli e Romani, i quali mi furono larghi in quella occasione di consiglio e di valido appoggio.

***

Altri dati fornisce il metodo oltre a quelli che ho esposto. Con la molteplicità dei manicotti di cui è composto il bracciale, e grazie alla reciproca

(1) H. Schulthess. *Sphygmobolometrische Untersuchungen an Gesunden und Kranken.* Deutsche mediz. Wochenschrift, 1908, n. 22 n. 23.

loro indipendenza, v'è modo di variare il procedimento in più maniere. Lo effetto sulla circolazione locale, specialmente sulla venosa nella zona dell'istrumento, differisce secondo che si fanno funzionare allo stesso tempo ambedue i tubi dello sfigmomanometro, oppure che si fa precedere l'azione del superiore o dell'inferiore, oppure in fine che ciascuno di loro viene messo a diverso grado di pressione. Corrispondentemente differiscono alcuni nuovi segnali che dà il manicotto di mezzo, all'infuori delle oscillazioni del polso di cui fu parola. Queste rappresentano l'elemento variabile nella sua pressione. Quelli riguardano l'elemento costante, e consistono in ciò che la colonna manometrica (*din*) dell'esploratore, durante lo stringimento dei bracciali, si innalza sul livello iniziale, e lo fa più o meno secondo la tecnica seguìta nelle suddette varianti, mostra inoltre un contegno variabile da caso a caso. Onde la indagine potrebbe essere diretta su altri punti, forse sulla pressione venosa, sul tono vasale, come sembrano indicare alcuni studî da me iniziati. Altri con più agio potrà compierli.

Pervenuto il lavoro a questo punto, è necessaria la cooperazione degli studiosi. Con ricerche sperimentali e teoriche dal lato idraulico ho cercato di preparare il terreno, di stabilire le basi del metodo, le costanti dell'istrumento (1); ho fatto buon numero di assaggi in parecchie forme morbose. Ma la ricerca clinica è ancora da fare.

Spero che i clinici vorranno rivolgere benevola attenzione a questo mezzo d'indagine che con lungo esercizio sono venuto preparando per sottoporlo alla loro sapiente sperimentazione. Vi troveranno riunite qualità pratiche che ne rendono facile l'uso, semplicità nel dispositivo, nel procedimento (2).

L'esploratore dinamico, manicotto provvisto all'esterno di manometro, è inserito in mezzo ad un doppio bracciale di un apparecchio di Riva-Rocci modificato. I due istrumenti fusi insieme occupano lo spazio di uno sfigmomanometro semplice, ne conservano la forma. Dànno l'indicazione della pressione ed insieme della forza viva della corrente arteriosa. Può arguirsene, in modo relativo, il lavoro complessivo del cuore ed il lavoro utile, il quale si manifesta con la velocità della circolazione. La duplice misura dura circa il tempo della sola manovra sfigmomanometrica.

(1) S. SALAGHI. *Méthode pour rélever séparément, au moyen du sphygmomanomètre, la charge due à la vitesse et la pression du courant artériel. Etude expérimentale.* Archives Gén. de Médicine, 1906, n. 40.
IDEM. *L'energie cinétique (force vive) du courant sanguin et son importance dans les données sphygmomanométriques d'après la théorie du mouvement des liquides.* Archives Gén. de Médicine, 1907, n. 7.
IDEM. *Errori odierni di emodinamica.* Rivista critica di Clinica Medica, 1908, n. 3-4.
IDEM. *Metodo per rilevare nell'uomo il carico di velocità della corrente sanguigna.* Bullettino delle scienze mediche, 1908, n. 6.

(2) Lo sfigmodinamometro viene fornito, senza mia cointeressenza, dal fabbricante Ottorino Marzocchi, meccanico dell'Istituto di Fisiologia di Bologna, via Irnerio, n. 128.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
48)

Anno XVI. Roma, aprile 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica e Patologia Medica dell'Università di Perugia
diretto dal Prof. R. Silvestrini

Patogenesi di certe cirrosi del fegato con speciale riguardo alle alterazioni epatiche nel morbo Pick

per il dott. ALFREDO BADUEL, aiuto.

L'abbondante e prezioso materiale offerto dalla Clinica medica in questi ultimi tempi, mi ha dato modo di studiare alcuni fatti riguardanti la patologia del fegato, che per anco non sono completamente chiariti, e anzi pochi, fino ad oggi, hanno affrontato la discussione sul sorgere e sullo svolgersi di queste forme morbose della glandola biliare, per modo che ogni ulteriore osservazione e critica deve essere utile alla maggiore conoscenza dei fatti e dei fenomeni clinici e anatomo-patologici. Intendo dire di quelle cirrosi epatiche in cui mancano assolutamente i comuni agenti etiologici, mentre nella loro storia primeggiano quasi sempre i fatti flogistici delle sierose, pregressi od in atto. Tale constatazione ha avuto tanto valore presso gli studiosi, che a quella forma associata a lesione profonda e duratura del pericardio, non molto frequente, che incontra nella pratica medica enormi difficoltà per la diagnosi, fu dato il nome di *pseudocirrosi del fegato di origine pericarditica*, mettendo così totalmente a carico del processo pericardico la lesione epatica e relative conseguenze (periepatite, capsulite, stasi, cirrosi, ascite, ecc.).

Io qui sarei portato a riferire di coloro che si sono occupati di questo importantissimo argomento, ma non lo faccio, perchè un pregevolissimo lavoro dello Schupfer può appagare qualunque desiderio che lo studioso abbia sulla letteratura di questo tema.

Mi limiterò solo ad accennare le opinioni più notevoli e discordanti che si hanno dagli autori sulla patogenesi non solo del così detto *fegato pericarditico*, ma anche delle alterazioni epatiche, le quali si possono avere in peritoniti e polisierositi. E si noti che la maggior parte di questi pareri furono soprattutto manifestati per poter dare una spiegazione convincente e chiara della frequente presenza di un sintoma preponderante in codesta forma morbosa: *la notevole ascite.*

Così dapprima si ritenne, e il Pick lo affermò recisamente, che la cirrosi epatica derivasse dalla *stasi*, la quale procedeva dalla ostacolata funzione cardiaca per effetto delle sinechie pericardiche. Contro questo concetto stanno molti fatti e fra questi le osservazioni dello Schupfer e del Patella, i quali in casi di sinfisi pericardica con vizio cardiaco, con lesioni epatiche avanzate ed antiche, ritrovarono al tavolo anatomico un semplice *fegato da stasi* (noce moscata), con poca o punta suscettibilità del fegato stesso verso gli effetti della stasi. Inoltre si possono avere dei casi in cui si ha una cirrosi spiegata del tipo della cirrosi volgare, tanto dal lato clinico che da quello anatomico, senza che esista alterazione alcuna nè del pericardio nè delle valvole del cuore, col solo dato di un lentissimo cronico processo di flogosi della sierosa che avvolge il viscere. Con ciò non voglio negare tutta quella serie di stati anatomici che vanno comunemente sotto il nome di *fegato cardiaco*: ed anche riguardo a questo i dubbi sono molti, tanto che il Bouchard si domanda se tutto è puramente meccanico in questi processi di stasi, di atrofia trabecolare, di cirrosi lenta: o se non sia il caso forse di invocare delle predisposizioni organiche antecedenti, od anche una disposizione anatomica speciale (Hanot). Perciò anche per la cirrosi che si vuole di origine pericarditica, non basta la sola stasi a spiegare la produzione, talora abbastanza rapida, del grave processo alterativo del fegato.

Il fatto che richiamò l'attenzione della maggior parte degli autori, nella osservazione di fegati in cotal modo alterati, fu l'aver ritrovato spesse volte la capsula del fegato notevolmente inspessita, e talora fu veduto come da questa partivano dei setti connettivali più voluminosi ed abbondanti verso l'interno del fegato: si ammise allora, e si ritiene comunemente, la diffusione del processo infiammatorio della capsula del Glisson al connettivo intraepatico (periepatite-capsulite) avendosi così una cirrosi epatica secondaria col suo punto di partenza dalla *capsulite.* Tale è l'opinione di Heidemann ed anche di Talma, secondo il quale il processo del fegato si deve alla peritonite, per la quale si manifesta un ispessimento della capsula e da questa le masse connettivali intraepatiche. Così presso a poco si desume dai protocolli delle necroscopie eseguite dal Wierordt nei cinque casi da lui riferiti.

Il Rosenbach tende invece a credere che il processo proliferativo si pro-

paghi dal pericardio al fegato ed alla sua capsula lungo le pareti dei grossi vasi venosi, e perciò la cirrosi.

La patogenesi, dunque, di queste forme di cirrosi risiederebbe, per questi autori, nell'alterazione della capsula epatica e dovremmo aspettarci perciò ogni volta che questa è più o meno ispessita un maggiore o minore aumento del connettivo intraepatico. Ora ciò non sempre avviene, poichè si dànno delle capsuliti gravi, estese e profonde, mentre il connettivo intraparenchimale non è punto aumentato, come in uno dei casi citati dal Patella, in cui esisteva periepatite e lesioni connettivali in via centripeta assolutamente insignificanti.

Quello che è importante, giunti a questo punto, far rilevare, si è che gli autori sono d'accordo nell'annettere grande importanza al processo flogistico della sierosa peritoneale, dal quale appunto bisogna partire nella trattazione delle cirrosi che si riscontrano in questi casi. E siccome è stata notata una certa frequenza della specificità tubercolare di queste peritoniti si pensò alla possibilità di una epatite di natura tubercolare.

Lauth ed Hanot credono infatti ad una vera e propria forma di cirrosi tubercolare; lo Stadelmann invece nega la possibilità di una epatite diffusa da tubercolosi. Fra i due così discrepanti pareri Hanot e Gilbert ammettono varie forme di cirrosi tubercolari: 1° una forma clinicamente latente; 2° fegato grasso ipertrofico acutamente infiammato; 3° fegato atrofico acutamente infiammato; 4° tubercolosi del fegato con formazione di noduli; 5° cirrosi tubercolare cronica; 6° fegato grasso cronico tubercolare. Lo Schupfer ritiene che la vera epatite di natura tubercolare non sia ancora stata abbastanza ben delimitata sia dal lato clinico, sia dal lato anatomo-patologico.

Ad ogni modo, anche in queste forme assume speciale importanza la flogosi lenta del peritoneo e la diffusione di questa al fegato (periepatite), tanto è vero che è stato notato come in queste forme morbose la capsulite avrebbe importanza (Wierordt-Hanot), poichè in questi casi si tratterebbe sempre di esiti della tubercolosi. Perciò credo sia ognora indispensabile e necessaria l'indagine clinica sullo stato delle glandule linfatiche e degli altri organi, che possa aiutare verso il concetto diagnostico di una probabile lesione di origine tubercolare.

Sia, dunque, semplice o di natura tubercolare l'affezione infiammatoria del peritoneo, si avrebbe sempre diffusione, propagazione del connettivo dalla capsula del Glisson, la prima a risentirne gli effetti e con la quale sarebbe strettamente congiunto il connettivo intraepatico, venendo così ad apparire la probabilità che il processo si origini dalle parti circostanti al fegato; ma, come sopra ho detto, non sempre tale interpretazione patogenetica può essere invocata, nè può soddisfare.

Il legame che esiste tra peritonite e cirrosi del fegato è grande: e Gal-

vagni e Bassi, nel capitolo in cui trattano delle peritoniti, ritengono che gli elementi flogogeni di queste, trasportati per i linfatici e le vene nel fegato, agirebbero come fa l'alcool negli individui bevitori.

Ora è da vedersi quale l'importanza della peritonite nella forma studiata dal Pick e quale il rapporto d'intensità fra la lesione del peritoneo e quella del fegato, così come lo Schupfer studiò e dimostrò per l'ascite. Poichè anche a me sembra, da quanto sono andato osservando e nei casi clinici e nell'esperimento, che nei casi di cirrosi, così detta pericardica, la peritonite giuochi per una gran parte nella produzione dell'ascite. E sotto la denominazione di peritonite vanno intese non solo le flogosi della sierosa più o meno acute, ma anche quelle forme subdole che in molti casi costituiscono un processo cronico a decorso per lo più molto lento.

Se si considerano i casi riferiti del morbo di Pick, si trova come non manchi quasi mai l'alterazione della sierosa peritoneale, in modo che si ha diritto di pensare se questa non sia contemporanea o di poco segua l'affezione pericardica, anche nel silenzio dei sintomi clinici. È perciò logico credere che per una via più diretta di quelle fin qui ammesse si propaghi e si diffonda il male che nel fegato avrebbe esito nella iperproduzione del connettivo.

E questa via io credo sia la via linfatica, attraverso la quale si trasmetterebbero i prodotti tossici fino al fegato, in special modo le tossine microbiche, per le quali il fegato stesso sembra avere un'azione di arresto ed accumulatrice. Sarebbero così di tal natura molti di quegli elementi flogogeni che agiscono come l'alcool nei bevitori. Le vie linfatiche del fegato non ci sono del tutto chiarite dall'anatomia ed è per questo che io nel considerare il caso occorsomi e che ora riferirò, ho voluto fare qualche esperimento che potesse convalidare o meno il concetto formatomi. L'importanza dei linfatici anche nei visceri non è sfuggita ai nostri vecchi maestri, che non mancarono di avvertircene, ed anche recentemente l'illustre prof. Baccelli accennò al valore dei canalini linfatici, nonchè il modo onde si sfioccano separatamente dalle guaine linfatiche peri-venose e peri-arteriose.

Attraverso codeste vie giungerebbe lo stimolo alla formazione di nuovo tessuto connettivo: e quando a tale stato di cose — come nel morbo di Pick appunto — si aggiungessero le lesioni della stasi (atrofia trabecolare-periflebite sclerosante) si comprenderebbe più facilmente il dispiegamento completo della cirrosi in questi casi.

Mi si potrà obiettare che se la peritonite è frequente invece è rara la cirrosi e in specie nella prima età, in cui anzi gli elementi cirrogeni tossico-infettivi sono molto frequenti.

L'osservazione è ragionevole ed è vera: ma è altrettanto vero e convincente il concetto del De Giovanni secondo il quale anche in queste

forme appunto bisogna ammettere una speciale predisposizione che consiste nella pronunciatissima morbilità degli elementi linfatici che entrano nella costituzione anatomica del fegato.

Il caso caduto sotto la mia osservazione riguardava una certa:

F... P..., di anni 14, da Perugia, casalinga.

Il padre è morto di tubercolosi polmonare or sono 10 anni: nella sua gioventù contrasse la sifilide che non curò e per la quale ebbe ripetutamente a varî anni d'intervallo a soffrire diverse conseguenze. La madre, vivente, fu infetta dal male del marito, da questo medesimo attaccatole; per 5 volte fu all'ospedale per diversi atti operativi al petto, alla schiena, alla testa, ad un braccio. Ultimamente ebbe una paralisi ad un braccio e a metà della faccia con strabismo convergente; quadro morboso che — a quanto sembra — si dileguò con applicazioni di pomata mercuriale. Ebbe quattro gravidanze di cui due aborti.

Due zii paterni morirono di tubercolosi. La sorella della paziente, a lei inferiore d'età, soffrì ripetutamente di bronchite: ora gode buona salute.

Dopo poco tempo — circa un anno e mezzo — che la madre aveva contratto dal marito l'infezione celtica, nacque la paziente, a termine e per parto fisiologico. Si assicura che la giovinetta fino a 10 anni non ebbe malattia alcuna. A codesta età, dimorando in un collegio, dove fu messa da piccina, ebbe una pleurite essudativa di cui si curò e migliorò nel locale ospedale. Tornata a casa fu impiegata a lavorare alla filanda. Nell'estate scorsa fu presa da inappetenza, debolezza generale, vertigini, cefalea per cui ricorse all'opera del medico, il quale la ritenne affetta da anemia e la inviò all'ospedale. Quivi rimase per una quindicina di giorni e ne uscì senza aver avuto miglioramento alcuno.

Tornò al lavoro e, a quanto racconta la madre — la bambina continuava ad esser pallida e non avere appetito, a stancarsi facilmente e a gonfiarlesi le gambe. Questi gonfiori furono passeggieri poichè negli ultimi di settembre nel miglioramento che sembrava iniziarsi scomparirono nè più si riaffacciarono. Verso la metà d'ottobre cominciarono le forze a diminuire intensamente e a notare difficoltà di respiro e se faceva le scale o una corsa un vero e proprio affanno. Il ventre si era fatto maggiormente tumido tanto che la paziente dovette allargare le sottane. Intanto cessò di andare al lavoro e, cresciuto l'affanno, tumefattosi sempre più l'addome, manifestatasi una tosse insistente, stizzosa con pochissimo o punto escreato si mise in letto, dove fu obbligata a rimanere seduta.

Curatasi per circa una ventina di giorni a casa, aggravandosi ogni dì più le condizioni, fu consigliata d'entrare in Clinica, dove fu trasportata il 12 dicembre 1907.

È una bambina ben conformata, di costituzione scheletrica regolare con masse muscolari e pannicolo adiposo normalmente sviluppati, di colorito roseo la pelle e le mucose visibili. È obbligata a stare assisa sul letto o semiseduta per la respirazione che è intensamente difficile; polso piccolo, frequente, facilmente compressibile, irregolarmente ritmico.

Respirazioni 50. Polso 112. Temperatura 37.

Il torace è piuttosto esile ma di forma regolare: anteriormente appare un po' rilevato specie in quella parte corrispondente alla regione cardiaca (*bombé*). L'espandibilità non avviene in modo uniforme (respirazione dissociata di Grocco): la respirazione è breve e superficiale; sul precordio attira l'attenzione un battito diffuso, una specie di ondulazione che si porta dalla

punta e si estingue verso la base. Alla palpazione l'elasticità toracica è un po' diminuita: sulla regione precordiale si nota un fremito sistolico ascendente. Alla percussione nelle fossette sopra e sottoclaveari si ha suono lievemente esagerato e via via che si viene in basso lieve ipofonesi. Sulla quarta costa del torace destro all'indentro dell'emiclaveare si comincia ad avvertire ipofonesi marcata fino a che venendo verso la parasternale si trova una ottusità marcata con grande resistenza al dito plessimetrico. Il limite destro del D.T viene così fissato a qualche linea all'infuori della parasternale destra. Seguendo questa estesissima zona ottusa si delimita il limite superiore dei diametri D.O e D.V al margine superiore della seconda cartilagine costale. Il limite sinistro del D.T è a qualche linea all'infuori della l. mammillare sinistra. Il limite inferiore del D.V si trova in corrispondenza della cartilagine della VI. Così i diametri cardiaci dànno i seguenti dati:

D.O = cm. 14
D.T = cm. 15
D.V = cm, 12 ½

Cambiando la posizione della paziente dalla supina alla laterale destra o sinistra, i limiti dell'aia cardiaca tracciati con la percussione non cambiano.

I toni del cuore male si percepiscono perchè appaiono debolissimi: inoltre è impossibile un esame perfetto in quantochè la malata ha un affanno notevolissimo con respiro fragoroso, coperto da numerosi rumori bronchiali (rantoli a medie e grosse bolle, ronchi e sibili). Pur non di meno nei ripetuti esami si può ascoltare alla punta un rumore abbastanza regolare piuttosto aspro e breve. Posteriormente in corrispondenza dell'angolo della scapola sinistra si delimita una zona ipofonetica che si estende in alto verso la spina a circa due dita trasverse in basso sotto l'angolo della scapola medesima. Numerosi rantoli, ronchi e sibili su tutto l'ambito toracico impediscono l'ascoltazione del cuore posteriormente.

L'addome è piuttosto teso e dolente; il *fegato* col suo margine superiore arriva al margine superiore della V costa sulla emiclaveare. Il margine inferiore deborda di due buone dita trasverse dall'arco e circa tre dita dall'apofisi xifoide. È piuttosto duro con il margine assai resistente. La *milza* è nei limiti fisiologici. Ai lati dell'addome si trova una zona di ottusità: facendo collocare in posizione laterale l'inferma si apprezza che l'ottusità è completamente spostabile.

Non furono potuti compiere gli esami delle orine e del sangue poichè la malata perdeva orine e feci sul letto, nè vi fu tempo poichè non rimase in Clinica che due soli giorni.

Cresciuta notevolmente la *dispnea*, ebbe transitorio benessere da una iniezione endovenosa di $^1/_4$ di millgr. di Strofantina: accessi di tosse si ripeterono a breve distanza con l'escreato che cominciò a farsi color sugo di carne e infine sanguigno. Con questi sintomi, che non valsero ad attenuare iniezioni ipodermiche di etere, di canfora, l'ossigeno, il pediluvio senapizzato, ecc., la paziente morì nelle prime ore del giorno 14 dicembre 1907.

Verbale d'autopsia eseguita il giorno 15 dicembre 1907.

Cadavere di bambina in stato di nutrizione buona; macchie cianotiche del viso e dei prolabi. Ipostasi nelle parti declivi.

Addome. — Aperta la cavità addominale si nota: una certa quantità di liquido citrino, circa 2500 cmc., limpido. Le *anse* del tenue protuberano sulla

ferita: il *colon* è ricacciato in alto, l'omento retratto, l'aia gastrica normale. Il *fegato* deborda circa due dita trasverse sull'emiclaveare prolungata, circa sei dita sulla linea mediana.

Il peritoneo uniformemente è opacato e inspessito forse più nei quadranti inferiori in vicinanza degli organi genito-urinari. In nessuna parte esistono aderenze.

Fegato. — È notevolmente aumentato di volume: ha una superficie sagrinata costituita dalla capsula che apparisce bianca lattescente e più spessa della normale. Al taglio si nota una consistenza aumentata quasi dura e tenace e le superfici di taglio si mostrano di un aspetto variegato, sono molto ricche di connettivo: in qualche punto hanno la parvenza del fegato noce-moscata.

Reni. — Sono aumentati di volume, di forma tendente al lobato. La capsula si distacca bene. Le superfici di taglio sono di colorito fortemente rosso cianotico, ricchissime di sangue. La sostanza corticale e la midollare tanto per la consistenza come per lo spessore sono normali.

Milza. — È di volume normale, d'aspetto lucido, di consistenza piuttosto aumentata. La polpa è resistente al tagliente; le superfici di taglio mostrano un colorito normale e numerosi e spessi tramezzi connettivali; la raschiatura di quella fortemente aderisce al tagliente.

Torace. — Aperta la cavità del torace si nota: i polmoni sono fortemente ricacciati ai lati e l'aia scoperta del cuore è notevolmente aumentata. Tra la superficie antero-laterale sinistra del pericardio e la pleura parietale si notano: lievi e facilmente distaccabili aderenze, che trattengono il sacco pericardico fino a livello della inserzione *condro-costale* e cioè tra le linee emiclaveare e parasternale.

Tutto il polmone sinistro si presenta col margine libero e colla regione apicale lassamente aderente alla parete toracica. Nel fondo del cavo di sinistra si rinviene scarsissima quantità di liquido citrino non superiore ai 200 cmc. Anche sulla superficie del polmone destro si notano uguali aderenze, più specialmente nella regione apicale. Edema polmonare diffuso. Stasi alla base.

Pericardio. — Il pericardio presenta una larga sinechia, che *oblitera completamente la cavità libera del cuore.*

Cuore. — Voluminoso circa tre volte più di un cuore normale (cor bovinum. Epicardio ed esocardio completamente adesi fra di loro non solo ma anche al mediastino posteriore ed alla superficie interna del polmone. Aorta sufficiente, normale l'orificio atrio-ventricolare sinistro. Notevole lo spessore delle valvole e il volume dei muscoli papillari che appaiono circa quattro volte più grossi del normale.

I tendini di questi più grossi e più lunghi e fortemente lucenti sono pure esageratamente ingrossati. A carico della mitrale, endocardite cordata. Il ventricolo destro è ipertrofico come mostra lo spessore della parete del medesimo. Nulla di notevole all'esame dell'orificio atrio-ventricolare.

Le carni del cuore non mostrano segni di degenerazione di sorta, nè si nota alcunchè d'interessante al taglio.

Vasi. — Integri.

Capsule surrenali. — Di *volume*, di *consistenza*, di *aspetto*, di *peso* (gm. 4, gm. 3.4) normali.

All'esame microscopico i tagli del *fegato* mostrano il connettivo perilobulare in notevolissimo aumento; non vi è però traccia di pigmentazione melanica nè dentro nè all'intorno del lobulo. Anche negli spazî triangolari è notevole

l'iperproduzione connettivale e la dilatazione delle vene: in mezzo a questo connettivo si vedono varî canalicoli biliari neoformati. In alcune zone si ha una apparenza che ricorda il fegato noce-moscata (e solo in queste gli elementi epatici hanno il protoplasma più chiaro ed omogeneo), in altre invece si ha un aspetto di vera e propria cirrosi. Le formazioni connettivali, molto ricche di nuclei non hanno localizzazione fissa: alle volte tendono a circondare una data parte di tessuto facendosi strada tra lobulo e lobulo, altre volte invece comprendono parti di più lobuli insieme. Apparisce in qualche punto che degli ammassi di elementi linfoidi partano dalla parte più periferica della parete venosa situata tra lobulo e lobulo e si infiltrano tra cellula e cellula del lobulo medesimo. Si nota qualche piccolo infiltramento leucocitario ma non cellule giganti, non tubercoli, non endoarterite con infiltrazione periarteritica, non gomme e, nei tagli coloriti con apposito metodo (Ziehl) non si riscontrano bacilli tubercolari. La *milza* ha la trama connettivale molto più spessa che non normalmente; dalla capsula si vedono partire varie propaggini che però non affondano molto nel tessuto sottostante. Il *peritoneo*, nei punti dove macroscopicamente si mostrava alterato, apparisce ispessito per iperproduzione connettivale; in qualche punto si nota neoformazione vasale e lievi infiltramenti leucocitari; non tubercoli, non cellule giganti, non bacilli tubercolari. Il *rene* mostra di notevole niente altro che scarsi fatti da ascriversi ad una lieve stasi.

***

Se consideriamo bene come si sono svolti i fenomeni della malattia di questa paziente, si deve risalire a quattro anni or sono, quando la paziente ebbe a soffrire di quella pleurite di cui ci mancano molti dettagli. Molto probabilmente il processo pleurico non fu solo a dare quel quadro clinico poichè insieme alla sierosa pleurica dovette essere attaccata anche la sierosa pericardica: e che il processo pericardico risalga a quell'epoca ce lo fa ammettere tutto il decorso ulteriore.

Furono rilegati allora all'anemia — a quanto pare — i disturbi continui, costanti e progressivi che questa piccina presentava; come la debolezza generale, la pallidezza, la cefalea, le vertigini, l'affanno e gli edemi agli arti inferiori. Ora si noti bene che questi edemi furono fugaci nè più si riaffacciarono nonostante il progredire del male. Con molta probabilità di essere nel vero si può pensare che, migliorate le condizioni di flogosi acuta delle due sierose, via viaandasse la pericardite facendosi adesiva e, quando il processo dovette necessariamente interessare pure il miocardio, *ebbero campo* d'intervenire per breve tempo i fenomeni dell'asistolia generale (affanno, edemi). Stabilitosi il compenso, questi scomparvero nè più si riaffacciarono. Continuarono però il malessere, l'oppressione del respiro; il ventre andò

tumefacendosi a poco a poco. Non si riescì a sapere se nella prima malattia la paziente avesse il corpo gonfio: la madre però ricordò che questa spesso si lagnava di un senso di peso e di dolori che comparivano di quando in quando anche nell'epoca in cui, leggermente migliorata, aveva cercato di riprendere il lavoro.

Forse, dunque, fin d'allora il processo subdolo del peritoneo aveva iniziato se non contemporaneamente alle altre sierose, a poca distanza di tempo. In una parola tutto concordava per fare ammettere che in questa malata qualche anno avanti (prima che si fossero iniziati i gravi disturbi che la portarono poi a morte) si fosse svolta una polisierosite con maggiore interessamento del pericardio e delle pleure.

Il versamento peritoneale riscontrato all'autopsia fu modico e potrebbe essere stato messo in relazione con l'asistolia; ma non potemmo sottoscrivere a questo giudizio per l'assenza degli edemi agli arti inferiori (che quando asistolia esisteva non mancarono) e per i caratteri più di essudato che di trasudato del liquido medesimo. Perciò ammettemmo, che questo (concetto dello Schupfer) fosse piuttosto dovuto alla peritonite cronica, lentamente svolgentesi, che ai fenomeni d'origine cardiaca.

Ma il viscere che maggiormente richiamò l'attenzione mia fu il fegato, nel quale ritrovai tali alterazioni che la semplice stasi non poteva e non può completamente giustificare. Intendo dire della iperproduzione del connettivo intraepatico che in qualche punto era così abbondante da conferire al fegato stesso i caratteri di una vera e propria cirrosi. D'altra parte quantunque la glissoniana fosse notevolmente inspessita e in modo ineguale, pur tuttavia non potei vedere tralci o sepimenti connettivali che penetrassero nel fegato, nè rinvenire connessione di sorta tra quella e il connettivo intraepatico. Altre cause e altre vie diverse da quelle generalmente ammesse dovettero giuocare anche in questo caso: e forse furono le stesse cause per cui si ebbe la notevole iperproduzione connettivale anche nella milza.

Qui giova fermarsi un poco: per liberarci da una pregiudiziale che si potrebbe sollevare, avuto riguardo alla ereditarietà della paziente: la *sifilide*, contratta dal padre in gioventù, che avrebbe potuto farci orientare verso una forma di fegato sifilitico. Non volendo tener conto delle ottime condizioni di salute della malata fino all'età di 10 anni, della completa assenza di qualsiasi altra manifestazione di tal genere in altri organi o tessuti, dell'inizio del male solo dopo la pleurite sofferta, dobbiamo dire che le lesioni riscontrate in quel fegato non potevano in alcun modo essere considerate di natura sifilitica. È noto infatti come la *sifilide congenita* si manifesti sotto forma di infiltrazione parvicellulare diffusa od a focolai disseminati; nella *sifilide ereditaria* si incontrano spesso nel fegato delle gomme di dimensioni notevoli. Ma

tutte queste alterazioni non esistevano affatto nel fegato della F... A... e perciò escludiamo che si fosse potuto trattare di una simile forma.

Più difficile è escludere che la lesione fosse potuta essere di *natura tubercolare*: la paziente venne in Clinica in preda ad edema polmonare per il quale visse appena due giorni, nè vi fu modo nè tempo di fare ricerche dirette come l'oftalmoreazione, la cutireazione, che sappiamo oggi avere un certo valore; e i suoi precedenti familiari e personali, l'inizio dei primi sintomi a carico della pleura farebbero, clinicamente almeno, essere proclivi ad ammettere codesta natura specifica. Però alla necroscopia non si rinvennero tracce di tubercoli in nessun organo e il reperto microscopico escluse che tanto le lesioni del fegato, come quelle della milza fossero lesioni tubercolari. Non esistevano poi i dati per ammettere come agenti etiologici l'*alcoolismo* e la *malaria*.

Ad ogni modo l'elemento che vogliamo porre in rilievo in questo caso è la flogosi peritoneale che potemmo riscontrare e che, a parer nostro, ci offre campo di spiegare la patogenesi delle alterazioni del fegato non solo, ma anche della milza.

Infatti mi pare logico ammettere la stessa influenza del processo peritoneale per la capsulite anche per la epatite interstiziale e che gli agenti flogogeni come furono capaci d'indurre l'ispessimento della glissoniana abbiano pure agito come agenti cirrogeni nell'interno del fegato. In tal modo si sarebbe avuta la iperproduzione connettivale in quel fegato, nel quale (potendo poi progredire forse i fenomeni della stasi) si sarebbe potuta spiegare la cirrosi completa.

E in tal modo, a mio credere, quando si abbia a che fare con una di queste forme, ne va intesa la patogenesi pur riconoscendo che tanto l'origine pericarditica come quella peritonitica, possono avere ora l'una ora l'altra la preponderanza maggiore.

Il concetto che la peritonite cronica, ad andamento lento e subdolo, possa giuocare la parte principale nella patogenesi di queste cirrosi del fegato mi venne confermato dall'osservazione di un altro caso che riferisco:

P... P..., di anni 40, colono, da Perugia; entra in Clinica il giorno 8 marzo 1907.

Notizie personali. — Il padre, robustissimo, morì a 70 anni di polmonite; la madre ad 80 anni dopo pochi giorni di malattia. Una sorella del paziente è morta, a quanto sembra, di tubercolosi. Nulla sa dire degli avi suoi.

Precedenti personali. — Fu allattato dalla madre; non ebbe i comuni esantemi dell'infanzia. A sette anni ebbe il *tifo* che gli durò circa due mesi. A 20 anni, in seguito a uno strapazzo fisico (fece una lunga camminata e fu costretto ad attendere, sudato, al vento) contrasse una pleurite, iniziatasi col forte dolore puntorio e febbre, la quale durò circa un mese. Ricorda che durante questa malattia aveva affanno, dolore anche al precordio e all'addome, tosse con escreato denso, vischioso, talora rossiccio. Si rimise discretamente

e tornò alle sue occupazioni di campagnolo. D'allora, egli dice, godè sempre buona salute fino a circa 3 anni fa, in cui cominciò a notare una tumefazione dell'addome che progredì in breve e tanto da non potersi più mettere a sedere. Entrò nel locale ospedale e gli fu praticata la paracentesi togliendo dall'addome circa *otto* litri di liquido. Dopo circa un mese, questo non essendosi riprodotto, trovandosi migliorato, uscì dall'ospedale e tornò alle fatiche dei campi. Trascorsi sei mesi tornò l'addome a tumefarsi nuovamente: fu allora curato nella Clinica chirurgica con risolventi locali, con rivulsivi e con potenti diuretici. Nell'ottobre dell'anno scorso gli fu fatta un'altra volta la paracentesi e gli furono tolti 12 litri di liquido. Riferisce di avere abitato sempre in case sane; non fu mai contagiato di sifilide; non fu mai e non è assolutamente bevitore; si è cibato prevalentemente di granoturco. Ha moglie e tre figli tutti viventi e sani.

Inizio e decorso dell'attuale malattia fino al suo ingresso in Clinica. — La malattia presente iniziò con un notevole peggioramento delle condizioni di salute di questo infermo, i cui primi sintomi si erano avuti circa tre anni prima. Dopo l'ultima paracentesi il liquido addominale tornò a formarsi rapidamente e la tumefazione andò sempre più crescendo. Se si toglie qualche piccolo e vago doloretto che si manifestava ad intervalli nella parte alta del ventre, l'ammalato non aveva disturbi e lo stato della malattia gli nuoceva in quanto gli impediva materialmente di lavorare. Non ebbe mai gonfiori alle gambe, nè ai colli dei piedi, nè alle regioni malleolari. Ha sempre avuto un po' di tosse con scarsissimo escreato. Non febbri, non sudori notturni. Il dimagramento ed il pallore si sono iniziati in questi ultimi tempi.

E' un uomo di costituzione scheletrica regolare, di statura alta, con masse muscolari ben sviluppate ma flaccide, con pannicolo adiposo molto ridotto. La cute è di un colorito pallido più spiccato alla faccia. Ha decubito preferibilmente laterale perchè, dice il paziente, poggiando il grosso ventre gli riesce più facile la respirazione. Questa è a tipo costale superiore: si contano 28 respiri al minuto. Il polso frequente, piccolo, è regolare e ritmico: si contano 92 pulsazioni al minuto. E' apirettico.

Non ha disturbi a carico del *capo*. Il viso del paziente, lungo, affilato, con infossamenti nelle gote ha un colorito bruno-pallido. La lingua è leggermente patinosa; le gengive assai retratte dànno facilmente sangue. Nulla a carico dei sensi specifici.

Al *collo* è notevole l'accentuazione del polso venoso negativo e in particolar modo la fase di svuotamento del vaso inquantochè è più energico e duraturo che non normalmente.

Il *torace*, di forma conica, agisce specialmente in alto. Le vene mammarie sono turgide ed appariscono attraverso alla cute come cordoni bluastri. A carico dell'apparato respiratorio si nota d'ambo i lati posteriormente, a cominciare dall'8ª costa circa, ottusità, con diminuzione del fremito vocale tattile. (Una puntura esplorativa fatta molto in basso dimostrò presenza di liquido, discretamente fluido, di color giallo-pallido contenente alquanti straccetti fibrinosi biancastri). In alto poi si ascolta un respiro alquanto aspro ad ambedue i lobi superiori (e ciò concorda col rilievo della forte espansione delle parti alte del torace, che contrasta con la immobilità quasi assoluta delle parti più basse).

Il battito della punta del *cuore* è visibile al 5° spazio intercostale a un centimetro all'indentro della mammillare. I diametri sono di poco modificati: D.O = cm. 9; D.T = cm. 8 ½; D.V = cm. 7 ½. All'ascoltazione il primo tono alla punta è velato; il secondo alla base rinforzato.

Il limite superiore del *fegato*, sull'emiclaveare, è al bordo superiore della

6ª costa; il limite superiore della *milza*, sull'ascellare posteriore si fissa alla ottava costa. Il limite superiore dello *stomaco*, tra la parasternale e l'emiclaveare, si fissa al 6° spazio intercostale.

Il paziente accusa talvolta dolori, piuttosto forti, diffusi a tutto l'*addome*. Questo è enormemente, in modo uniforme, disteso, mentre è leggermente cascante ai lati (*forma batraciana*). Attraverso la cute, sottile perchè molto distesa, è ancor più appariscente il reticolo venoso sottocutaneo, che si anastomizza con quello delle pareti toraciche. La palpazione, la quale è molto ostacolata dalla forte distensione, non fa sentire che il bordo inferiore del fegato fuoriesca dall'arcata costale. Solo dopo una paracentesi, fu possibile di palpare il margine inferiore del fegato, che si presenta tagliente, molto duro. Approfondando le dita al disotto dell'arcata costale si può avvertire la superficie inferiore dell'organo, resistente e molto scabra. Non è stato mai possibile arrivare a sinistra il polo inferiore della milza. La circonferenza addominale è di cm. 98, a livello dell'ombellico. Con la percussione si hanno i seguenti dati: timpanismo molto accentuato e che si estende in alto per circa due dita trasverse al di sopra degli archi costali. Percuotendo in senso centrifugo si trova, in corrispondenza all'incirca delle linee emiclaveari prolungate, ottusità. Imprimendo delle scosse in senso laterale o dando dei colpetti dal lato opposto dove si tiene stesa e appoggiata alla parete una mano, si avverte quel tremolio caratteristico della presenza di liquido. Il limite inferiore dello stomaco è alla cicatrice ombelicale. Con la percussione il limite inferiore del fegato è al di sopra (di poco) dell'arcata costale. I limiti della milza si ritrovano spostati all'indietro tra l'ascellare posteriore e l'emiscapolare. Nonostante se ne possono tracciare i margini e ottenere le misure che sono: lunghezza = 12 centimetri e larghezza = 9 centimetri.

Agli arti non si notano edemi: alla gamba sinistra si vedono numerose vene ectasiche.

I.

Esame delle urine, Quantità, 600-800 gm. al giorno.
Colore, giallo carico.
Aspetto, limpido.
Reazione, acida.
Densità, 1029.
Albumina, assente.
Zucchero, tracce.
Cloruri, abbondanti.
Solfati, scarsi.
Fosfati, scarsi.
Pigmenti biliari e urobilina, assenti.
Urea, gm. 12.93 ‰.

II.

Esame del sangue:
Globuli rossi 2,976,000.
» bianchi 7380.
R. 1:400.
Esame del liquido ascitico:
Colorito, giallo-verdastro torbido.
Densità, 1018.
Prova di Rivalta, debolmente positiva.

Decorso. — Di tanto in tanto il malato era preso da forti dolori addominali contro i quali a nulla valevano i comuni calmanti. Andò piano piano accentuandosi il dimagramento; il reticolo venoso della parete addominale andò facendosi sempre più notevole. Il fegato andò sempre più riducendosi di volume. La milza non si è mai potuta sorprendere a debordare, neanche dopo la paracentesi. Durante il tempo in cui il paziente è rimasto in Clinica sono state praticate quattro paracentesi estraendo ogni volta quasi *dieci* litri di liquido fluido, di color giallo-verdastro sporco, che nelle ultime paracentesi era più denso. Il paziente inoltre aveva continuo senso di arsura. La diarrea si è manifestata negli ultimi tempi e notevolmente si accentuò negli ultimi due mesi.

Nelle pleure l'essudato rimase stazionario per quantità e qualità. La prova alla tubercolina fu negativa. Ebbe lievi e passeggieri rialzi di temperatura a lunghi intervalli (37.2-37.6).

Il paziente morì in uno stato di coma cogli occhi fissi, sbarrati, contorcendosi sul letto, come se dolori atroci di ventre lo tormentassero.

Riporto i dati principali della necroscopia:

Nelle due cavità pleuriche esiste poca quantità di liquido giallo-citrino. Tutte e due le pleure sono fortemente ispessite e vi si notano stratificazioni di fibrina di notevole spessore e numerose briglie connettivali che uniscono i due foglietti. A sinistra poi le aderenze sono molto resistenti tanto che non si riesce a distaccarne completamente il lobo inferiore del polmone di questo lato.

I polmoni al taglio sono liscii; le pareti bronchiali inspessite. Le glandule peribronchiali sono ingrossate e antracotiche.

Vi sono delle aderenze pleuro-pericardiche non molto numerose ma, dai caratteri macroscopici, di data antica.

Sulla superficie del cuore si osservano due macchie tendinee della grandezza di un centesimo. Niente altro di notevole a carico del *pericardio*. Nulla *al cuore*; orificî sufficienti, endocardio normale.

L'*addome* è molto disteso, tese le pareti addominali. Nei due quadranti inferiori numerose cicatrici di punture si rinvengono. Il liquido contenuto nell'addome è di 18 litri.

Il *peritoneo*, viscerale e parietale, il mesenterio sono inspessiti in modo uniforme. Non esistono aderenze di sorta.

Il *fegato* è libero e non aderente al diaframma. E' piccolo per volume e per peso (pesa kg. 1.250); è duro al tatto; il suo margine è tagliente: la superficie ineguale, con infossamenti più o meno notevoli. Esternamente ha un aspetto sagrinato ed un colorito grigiastro. Nella regione dell'ilo è notevole la produzione connettivale in mezzo alla quale sono compresi i vasi: si nota pure una discreta tumefazione, non molto resistente però, dei gangli che si trovano in questa regione. Si lascia tagliare però con lieve stridore. La superficie di taglio è di un color grigiastro e mostra in alcuni punti zone più o meno grandi di tessuto epatico avvolte da un alone biancastro. Alla raschiatura si ha un succo roseo-grigiastro-sporco molto denso.

La *milza* è lievemente ingrandita: la sua capsula è opacata e irregolarmente inspessita. E' dura al tatto e crepita sotto il tagliente; le superfici di taglio di color rosso-cianotico mostrano i setti connettivali più numerosi e più spessi che non normalmente.

I *reni* sono lievemente iperemici: nulla di notevole ai testicoli. Le capsule surrenali sono un po' ingrandite.

All'*esame microscopico* i reperti che possono interessare sono questi:

I tagli del fegato eseguiti su diversi pezzi di quest'organo mostrano la profonda, alterata configurazione acinosa del tessuto epatico, poichè tratti di connettivo abbastanza fitto hanno invaso più o meno completamente gli acini. La neoformazione del connettivo è enorme: rimangono in alcuni punti ancora qualche lobulo intero o qualche frammento di lobulo o qualche cellula epatica, i quali tutti, pur non presentando segni nè di disgregazione, di atrofia o di degenerazione, sono come travolti in mezzo all'onda connettivale.

In altri punti invece si possono distinguere, senza che si noti alterazione negli elementi costitutivi, i singoli acini separati da tratti di connettivo più o meno fitto. E mentre nei primi la neoformazione connettivale appare irregolarmente sparsa, con direzione dei fasci e della infiltrazione in varie direzioni, nei secondi sembra avvenga all'intorno dei singoli lobuli. Non si vedono accumuli di pigmento bruno; non fatti di infiltrazione adiposa nelle cellule, nè di atrofia. Negli estesi tratti connettivali si osservano canalicoli biliari di nuova formazione.

Il *peritoneo* è inspessito per notevole produzione connettivale fibrosa. Si possono rintracciare infiltrazione leucocitaria non abbondante e neoformazione di vasi. Non si rinvengono tubercoli, non focolai caseosi, non bacilli della tubercolosi.

Le sezioni di *milza* mostrano l'ispessimento notevole della capsula, i setti connettivali abbondanti e ispessiti; in qualche punto la stessa trama costituita da fasci di connettivo denso e ricco di nuclei. Non tubercoli nè bacilli tubercolari.

***

La storia di questo paziente è molto semplice: nessuna notizia famigliare degna d'importanza e sopratutto non tubercolosi, non sifilide, non alcoolismo. Fra i precedenti personali dobbiamo ricordare la *pleurite* avuta a 20 anni, del cui decorso il paziente non ricorda molto; ed afferma di avere avuto dolori all'addome, che si era gonfiato, e dolori al precordio. Niente altro di notevole fino a tre anni fa in cui, senza apparenti disturbi, s'accorse che l'addome si era tumefatto, ma non vi pose grande importanza tanto che poteva applicarsi al consueto lavoro di colonìa. Aumentato enormemente l'addome, fatta la paracentesi, gli furono estratti circa otto litri di liquido. Dopo poco questo si riprodusse in maggiore quantità e fu curato con revulsivi. Sembra, dunque, che il medico curante non avesse dubbio sulla esistenza della flogosi peritoneale e, siccome altra volta fu in questo ospedale, nei registri di sala trovai accanto al suo nome la diagnosi di *polisierosite*. Se consideriamo i dati obiettivi al suo ingresso in Clinica, il quadro clinico che offriva questo paziente era quello di una cirrosi atrofica del fegato. Eppure in questo paziente mancava qualsiasi dato etiologico e patogenetico per ammettere che si potesse trattare della forma volgare di cirrosi epatica. Non fu infatti costui un bevitore, non fu mai contagiato dalla sifilide, non ebbe malaria, nè fece abusi di sorta. I dati poi della necroscopia e quelli dell'esame microscopico concordarono per escludere qualunque di questi agenti morbosi. Anche contro la tubercolosi che, secondo il Garnier e il Gibert, può frequentemente esser causa di tali lesioni (concetto ancor non bene stabilito nè dalla Patologia nè dalla Clinica), stavano tutti gli

esami eseguiti per rintracciarne i segni sia nel polmone, sia nel peritoneo, sia nel fegato stesso, nelle glandule peribronchiali e negli altri organi, esami che dettero sempre un reperto costantemente negativo. D'altra parte se riandiamo alla prima manifestazione pleurica, sorta, a quanto sembra, per causa reumatica, alla costituzione del paziente, al notevole benessere e alle buone condizioni generali che si conservarono durante lo svolgimento della presente forma morbosa fino alla fase finale, riesce sempre più difficile potersi orientare verso la natura tubercolare del processo morboso.

Ad ogni modo la flogosi peritoneale fu un fatto incontestabile anche per alcuni caratteri di essudato che presentò il liquido ascitico, come appunto è stato riscontrato in queste forme a lentissimo decorso. Oggi sappiamo il buon valore della prova di Rivalta che, quantunque debole, era in quel liquido abbastanza evidente. Ora anche i trasudati, dopo la paracentesi, possono presentare caratteri di essudato, perchè appunto sul peritoneo qua e là si possono verificare delle zone reattive, in corrispondenza delle quali avvengono delle stratificazioni fibrinose. In questi casi allora il peritoneo offre degli ispessimenti irregolari, a chiazze e non un ispessimento diffuso e omogeneo, quell'opacamento generalizzato e uniforme senza stratificazioni fibrinose circoscritte come appunto ritrovai nel caso che ho descritto. D'altra parte l'esame del liquido fu fatto abbastanza precocemente quando era impossibile che fossero già avvenuti cambiamenti di sorta nella sua costituzione. Perciò penso che una forma lentissima, cronica di *peritonite* abbia decorso in questo paziente, con partecipazione pleurica, processo che forse ebbe le sue prime radici in quella prima forma di *polisierosite* sofferta a 20 anni; ed è mio convincimento che si sia trattato di lesione semplice, o come fino ad oggi è ragionevole dire, di natura reumatica.

A spiegare poi la cirrosi del fegato, come abbiam detto, facevano difetto i comuni agenti etiologici e patogenetici, mentre era preceduta e tutt'ora in atto una lenta peritonite; parve a me logico di porre in stretto rapporto i due fatti morbosi. Era ovvio ritenere che la notevole ascite fosse dovuta, in principio almeno, esclusivamente alla peritonite, poichè dapprima il fegato non dette alcun segno nè subiettivo, nè obiettivo, nè d'altro canto vi furono disturbi cardiaci; dimodochè non esitai ad invocare la lesione peritoneale come causa pure di quella del fegato. Come la capsulite, la periepatite, la perisplenite si ritennero strettamente congiunti col processo peritoneale, non v'è ragione per escludere la stessa relazione fra questo e l'epatite, la splenite medesima. Perciò come si verificò l'iperproduzione connettivale che andò ad aumentare la spessezza della capsula, così ebbe campo di svolgersi lo stesso fatto nell'interno della glandula biliare. I due processi furono però distinti l'uno dall'altro, non potendosi ammettere che dalla capsula inspessita si fosse originato il connettivo intraepatico, poichè la glissoniana, quan-

tunque inspessita in modo notevole ed ineguale, pur tuttavia non era in rapporti tali col connettivo abbondantissimo intraepatico da giustificare rel'origine capsula di questo. Anche qui trovammo ragionevole per tutti i fatti esposti e per quelli che verremo esponendo che le stesse cause che agirono al di fuori avessero agito anche internamente e come pel fegato così pure per la milza.

Tale interpretazione ci spiegò i diversi fatti osservati e descritti, e sopratutto lo svolgersi di quella cirrosi epatica, senza che esistesse sinechia pericardica e senza il consueto corredo di segni propri della forma volgare, con dati anatomo-patologici del fegato più spiegati e completi, ma perfettamente simili a quelli del caso precedente, in cui vi era sinechia completa del pericardio; concordando altresì armonicamente con quanto affermarono coloro (Schupfer e gli altri) che si occuparono più specialmente dell'argomento dell'ascite.

***

Ho già detto ehe lo Schupfer dimostrò l'importante influenza della peritonite sullo svolgersi di questa ascite, spiegazione confermata in seguito da molti altri (Whipham, Hager, Verbatus, Huchard, Lanceraux, Rovere, ecc.); ora nella considerazione de' miei casi, confermando questa teoria, apparisce il processo di peritonite lentissima altrettanto importante per la interpretazione dell'etiologia e patogenesi della cirrosi epatica che in codesti casi si è verificata. Tale concetto fu da alcuni ammesso in quanto per l'estendersi di quella, avverrebbe la periepatite, la capsulite — che in verità è molto frequente — e da questa avrebbe origine la produzione connettivale. Senza negare che ciò possa accadere in certi casi, ic credo che non sempre possa ragionevolmente invocarsi la capsulite e ne ho già esposte in parte le ragioni. Se d'altra parte il processo interstiziale epatico non ha origine dalla capsula, da quale altra via giunge l'eccitamento al suo ordirsi? poichè non si comprendono quei casi in cui la capsula era poco inspessita, mentre zone di tessuto epatico, lontane da questa, mostravano abbondantissima la iperproduzione connettivale. E se vero e logico è il rapporto della peritonite con il connettivo della glissoniana, non apparisce men ragionevole di ammettere la stessa relazione della peritonite col connettivo intraepatico, poichè le vie di comunicazione possono essere le stesse o, per lo meno, dello stesso ordine; vie di comunicazione diretta tra peritoneo e parenchima epatico (ed anche splenico); *vie linfatiche* che, a mio credere, devono avere una particolare importanza sull'ordirsi di queste speciali cirrosi. Nè soltanto i canalini linfatici, ma anche — e sopra tutte — le *guaine linfatiche perivasali, specie perivenose.* Infatti l'esame microscopico, pur mostrando la notevole dilatazione delle vene, fece constatare la abbondante formazione nuova di tessuto connettivo attorno ad esse e in molti punti l'infiltramento di questo nel lobulo epatico.

Sui linfatici del fegato, in ispecie sulla loro origine, l'anatomia non ci offre dati sicuri: però è noto e dimostrato come numerosissimi siano i linfatici superficiali *che decorrono sotto la tonaca peritoneale* tanto nella faccia superiore che inferiore dell'organo formando una rete a maglia fittissima, e come *seguano le direzioni più disparate* (Testut). Di più è noto come dei linfatici *profondi*, i discendenti dopo aver traversata la glissoniana per le *guaine tubulari di questa*, si accollano alle *divisioni della porta;* gli ascendenti seguono il tragitto delle vene sopraepatiche e, traversato il centro frenico si buttano nei gangli sopradiaframmatici.

Nel tessuto epatico esistono delle vere guaine linfatiche perivascolari attorno ai capillari del lobulo, fra i vasi e le cellule epatiche (Disse). Sul peritoneo non solo vi è una rete superficiale situata nello stesso stroma della sierosa, ma anche una rete profonda o sottosierosa e le comunicazioni, le più varie, sono fatte da canalini a rivestimento endoteliale e caratteristico (Bizzozzero e Salvioli). Dalla prima rete partono canali più o meno voluminosi che si recano alla seconda e dà questa *ai gangli* secondo le varie regioni del peritoneo (Testut).

Questi dati anatomici confortano il concetto che attraverso queste vie il processo peritoneale lento, e direi quasi lieve, ma continuo, faccia risentire la sua influenza nell'interno degli organi (fegato e milza). Nè è a meravigliarsi che prima e più spesso eserciti questa sua influenza sulla glissoniana (capsulite) perchè oltre alla ricchissima rete linfatica che l'avvolge, essa ha rapporti di contiguità colla sierosa peritoneale. Siccome poi sui rapporti che possono esistere tra i linfatici superficiali e profondi del fegato con quelli del peritoneo non si può dir nulla di certo, ho voluto cercare di convalidare il mio asserto con degli esperimenti.

Ma prima di esporli voglio liberarmi da una obbiezione che si può sollevare riguardo a tale questione.

Che, cioè, si potesse mal comprendere l'ipotesi che ho fatta, dal momento che, quando esiste peritonite, l'assorbimento dalla cavità sierosa addominale è diminuito o abolito, appunto perchè nell'ispessimento e nelle alterazioni della sierosa stessa si trovano occluse le vie linfatiche (De Paoli ed altri). Innanzi tutto nei casi che io ho riferito e in molti di quelli pubblicati da altri il processo peritoneale era continuo, cronico ma non intenso da dare modificazioni profonde con stratificazioni spesse e abbondanti, segni tutti di una flogosi intensa (lo stesso liquido ascitico con solo qualche carattere di essudato ne fa fede). In un recentissimo ed importante lavoro del Norris sulla anatomia e fisiologia dell'omento in condizioni normali e patologiche si dimostra come esso sia ricchissimo in linfatici: i più piccoli capillari proliferano con grande rapidità come conseguenza di stimoli infiammatorî. Se d'altra parte ricordiamo le abbondanti, numerose vie linfatiche del peritoneo e quelle

del fegato, non possiamo a meno di ammettere che per quanto il peritoneo possa essere inspessito in seguito alla peritonite e alla periviscerite, l'assorbimento non potrà mai in questi casi essere completamente abolito. Che se poi esistono aderenze lo assorbimento potrà essere modificato o deviato lungo altre vie della stessa natura linfatica.

Gli esperimenti, che eseguii, mi furono suggeriti dalla idea di possibili vie dirette di comunicazione tra la grande cavità sierosa peritoneale e l'interno del fegato. Perciò misi nella cavità peritoneale di 2 conigli una certa quantità (30-60 cmc.) di acqua distillata in cui avevo stemperato dell'inchiostro di China. Dopo poche ore (8-10) nel fegato e nella milza vi eran numerose particelle di questa sostanza; dopo 24 fegato e milza ne erano completamente invasi. Si noti che nulla eravi nel rene; nessuna traccia nei polmoni, nel cuore, nel sangue delle vene. Permase nero intensamente il mesenterio e il peritoneo diaframmatico. I visceri — fegato e milza — estratti furono tagliati in sezioni per congelazione e vennero trattati quindi con alcool (rendendo così impossibile all'inchiostro di Cina di potersi sciogliere). All'osservazione microscopica si rese evidente una abbondantissima quantità di piccole particelle diffuse ovunque fin nelle parti più interne del lobulo tra cellula e cellula. In qualche vaso (vena o arteria) sul quale era caduta la sezione si potè vedere il sangue privo di qualsiasi traccia di queste particelle. Lo stesso reperto era nella milza: innumerevoli particelle si rinvennero nella trama connettivale tanto che macroscopicamente il viscere aveva un aspetto di color grigiastro.

Quale la via tenuta da queste particelle per arrivare nell'interno di codesti organi se non LA LINFATICA?

I miei esperimenti — riproducendo le condizioni che si hanno quando una data quantità di liquido è nella cavità peritoneale — vengono per altra via a dare conferma ad un'altra serie di esperienze belle ed accurate già da tempo eseguite e descritte dal Pisenti.

Questo autore portando ad un animale la milza fuori della cavità peritoneale, senza che una soverchia trazione sui vasi splenici possa esser di ostacolo al libero circolar del sangue, ed immergendola in una debolissima soluzione di stricnina, vide l'animale morire in un quarto d'ora; col ferrocianuro di potassio al 3 % dopo pochi minuti potè dimostrare che questo sale compariva nelle orine; così con altre sostanze (sali ammoniaci e sostanze cristalloidi). Riguardo al fegato poi un altro brillante esperimento del Pisenti stesso mi piace ricordare: l'autore iniettava della soluzione di cloruro di sodio nella porta a diversa pressione. Via via che questa si faceva aumentare sulla superficie del fegato, attraverso alla capsula, comparivano numerosissime goccioline di liquido limpido, che confluivano e si fondevano in modo che la superfice ne veniva copiosamente bagnata.

Se dunque esistono tali relazioni importanti fra interno del fegato e ca-

vità peritoneale, e necessariamente viceversa, è chiaro che gli agenti flogogeni in questa esistenti possano direttamente trasportarsi nel tessuto epatico lungo le vie linfatiche, e per la loro azione si deve spiegare la iperproduzione graduale ma progressiva del tessuto connettivo.

Così ho interpretato le lesioni riscontrate nel primo dei malati, dove la sinechia pericardica era presente insieme ad una peritonite lenta ed a una incipiente cirrosi del fegato; così ho interpretate le lesioni del secondo malato, in cui non sinechia pericardica ma polisierosite, molto probabilmente non tubercolare, con una cirrosi del fegato completamente sviluppata. Così infine mi par giusto potere interpretare casi consimili, avvertendo però come in quelle forme in cui si associa la pericardite adesiva debbano tenersi in dovuto conto i fatti derivanti dalla stasi, i quali addizionandosi a quelli di origine peritonitica varranno a dare maggiormente estesa e spiegata una cirrosi del fegato. In tutti i casi però occorre ammettere la speciale morbilità degli elementi linfatici del fegato (De Giovanni) non solo, ma anche la particolare disposizione del fegato ad ammalare (Maragliano).

Con tali concetti a me sembra non debba esservi difficoltà a trovare la ragione perchè NON SEMPRE in casi con peritonite, ascite, sinechia pericardica ed anche fenomeni di asistolia generale od epatica, sieno dimostrabili i fatti di una cirrosi del fegato.

Conclusioni.

Come si possono avere delle cirrosi epatiche di origine venosa, arteriosa, biliare, così sono possibili delle *cirrosi* del fegato di *origine linfatica.*

La flogosi lenta, cronica, del peritoneo ha una grandissima importanza sull'ordirsi di queste cirrosi.

Gli elementi flogogeni peritoneali seguendo le vie linfatiche e in special modo le guaine linfatiche perivenose, possono raggiungere le parti più interne del tessuto epatico ed in questo esplicano una azione cirrogena.

Si possono infatti dimostrare sperimentalmente vie linfatiche di comunicazione diretta tra cavità peritoneale e interno del fegato.

L'abbondanza di queste vie con le direzioni più varie, che costituiscono la rete superficiale linfatica del fegato, il ragguardevole numero di canali e lacune linfatiche contenuti nello spessore della capsula epatica dànno ragione della frequenza con cui si riscontra la *capsulite* anche quando poche o di poco conto si mostrino le lesioni intraepatiche.

Le alterazioni del fegato (cirrosi) nel morbo di Pick sono tali che non si possono sufficientemente spiegare con la sola stasi: come per la produzione

dell'ascite così per la produzione del connettivo intra e perilobulare è da invocarsi in gran parte la stessa causa della peritonite, che spiega la stessa attività sulle vie linfatiche: i fatti della stasi, quando la stasi esiste in dipendenza della sinechia pericardica, si sovrappongono concorrendo a dare una speciale fisionomia anatomo-patologica a questo processo cirrotico.

Perugia, novembre 1908.

BIBLIOGRAFIA.

SCHUPFER. *Sopra le asciti che si osservano nei malati con sinechia del pericardio.* (Policlinico, vol. IV, M. 1897).

ID. *Sulla patogenesi dell'ascite che si osserva in casi di sinechia del pericardio.* (Policlinico, vol. V, M. 1898).

PATELLA. *Dell'ascite in casi di pericardite adesiva.* (Clinica Medica Italiana, 1898, anno XXIV).

SCHUPFER. *Sulla cosiddetta pseudo-cirrosi pericarditica del fegato.* (Riforma Medica, anno XX, 9).

BACCELLI. *Sulla sclerosi ipertrofica del fegato da origine uricemica.* (Policlinico, febbraio 1908).

CALABRESE. *Pseudo-cirrosi del fegato di origine pericarditica.* (Studium, anno I, n. 2, 1908).

PICK. *Ueber chronische unter dem Bilde der Lebercirrhose verlaufende Pericarditis (pericarditische Pseudolebercirrose).* (Zeitschr. f. klin. Med., XXIX vol., VI Heft).

VIERORDT. *Ueber die Tuberkulose der serösen Häuten.* (Zeitschr. f. klin. Med., 1888, XIII).

HANOT et GILBERT. Arch. gén. de méd., 1889.

STADELMANN. Verhand. des XI Congr. f. inn. Med. in Leipzig.

HANOT. *Il fegato cardiaco. Congestione epatica. acistolia epatica. cirrosi cardiaca.* (Gaz. hebdom., 1893).

MAFFUCCI. *L'assorbimento del peritoneo.* (Giorn. intern. delle Scienze mediche, 1882).

ID. *La patologia del peritoneo.* (Il Movimento medico-chirurgico, 1883).

GALVAGNI. Rivista clinica di Bologna, 1869.

GALVAGNI e BASSI. *Trattato italiano di patologia e terapia medica.* (Vol. V, parte III, pag. 149).

BASSI. *Epatite interstiziale da peritonite cronica.* (Riv. clin., Arch. Ital. di clinica medica, 1889).

DE GIOVANNI. *Commentari di clinica medica.* 1888.

TALMA. Zeitschr. f. klin. Med., 1895.

ROVERE. *Pseudo-cirrosi epatica d'origine pericarditica.* (Il Morgagni, 1901).

HUCHARD e DUGNY. *Nuova sindrome clinica di periviscerite.* (Revue gén. de clinique et de thérap., 1897).

PISENTI. *Di un esperimento che serve a dimostrare come si originino i trasudati.* (Riforma medica, 1891, giugno).

ID. *Sul potere di assorbimento degli organi della cavità peritoneale.* (Gazzetta degli Ospedali, 1889, n. 75).

NORRIS. *L'omento: sua anatomia, istologia e fisiologia in condizioni normali e patologiche.* (University of Penna. Medical Bulletin, giugno 1908. Policlinico, dicembre 1908).

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal professor CARLO FEDELI

Contributo clinico allo studio delle oscillazioni del fenolo nelle urine in alcune malattie dell'apparato digerente e glandole annesse.

Ricerche del dottor TOMMASO CEPPARELLO.

I.

Quanta importanza abbia lo studio e la ricerca delle svariate sostanze che si trovano nelle urine, è cosa conosciuta già anticamente, ma il grande valore che a queste ricerche bene a ragione si è dato, è dovuto al progresso fatto nel nostro secolo dalle scienze chimiche e chimico-biologiche.

Lo studio dei corpi della serie aromatica riscontrati anche in condizioni fisiologiche nelle urine è interessante, essendo questi corpi ormai ritenuti come l'indice dei processi putrefattivi che si compiono nell'organismo; e fra questi il fenolo è certo uno dei più importanti. La ricerca quindi del fenolo in certi stati morbosi può servire a completare cognizioni diagnostiche stabilite con altre ricerche semeiologiche, e svelare talora la presenza di processi putridi la cui esistenza e importanza potrebbe sfuggire ad altre indagini.

Nel 1851 fu Städeler il primo ad ottenere il fenolo distillando l'urina di vitello con acido cloroidrico, e la presenza di tali sostanze nelle urine fu poi confermata dalle ricerche di Hoppe-Seyler, di Lieben e di Landolt.

Baumann, 10 anni dopo, potè isolare il fenolo dall'urina di cavallo, e scoprì che esso forma una combinazione eterea col radicale dell'acido solforico ($H^2 SO^4$). Più tardi Schmiedeberg Kûls ed altri dimostrarono la presenza di fenolo accoppiato all'acido glicuronico ($C_6 H_{10} O_7$).

Svariati sono i metodi di ricerca qualitativa e quantitativa; accennerò solo a quelli di ricerca qualitativa esponendo il metodo da me usato nelle mie ricerche. Il metodo che ha incontrato il favore dei più è quello di Landolt che si vale delle combinazioni del bromo col fenolo ricercando questo sotto la forma di tribromofenolo. Il metodo è ottimo, ma per le speciali cautele che occorrono per la sua attuazione e per il tempo necessario, non è pratico, e quindi è questo piuttosto un metodo chimico eccellente, ma non clinico, come a noi occorre.

Il Munck e il Degener hanno pubblicato processi di dosaggio del fenolo, ma non sono altro che applicazioni del metodo di Landolt.

Koppeschaar consiglia di determinare il fenolo volumetricamente usando una soluzione di bromo di titolo noto.

Il Davy propone come reattivo l'acido molibdico, ma questo può solo essere utile per le ricerche qualitative. Il metodo pubblicato dal Chadelon nel 1882 non è che il procedimento usato dal Giacosa eccetto la preparazione del reattivo.

Kossel e Penny (1892) consigliano un metodo che si fonda sulle proprietà del fenolo e rispettivamente del cresolo, di dare in presenza di un ipojodito alcalino trijodo fenolo e trijodo cresolo.

Il Carrè nel 1891 pubblicò una nota riguardante il dosaggio del fenolo fondata sul medesimo principio stabilito da Grandval e Lajoux, processo che si basa sulla trasformazione del fenolo in acido picrico, e sulla intensità di colorazione del picrato di ammoniaca.

Messinger e Wortman si valsero della proprietà che ha una molecola di fenolo di assorbire 6 atomi di jodio.

Jules Amann usò il metodo colorimetrico utilizzando due reazioni del fenolo ottenuto, uno al reattivo di Millon, l'altro facendo agire l'acido paradiazo-benzosulfonico sul fenolo in soluzione alcalina.

Il Giacosa infine si vale della proprietà che hanno le soluzioni di acido fenico di trasformare l'acqua di bromo in tribromofenolo.

Il metodo da me usato, ideato dal Fedeli, mentre è esattissimo, è attuabile colla massima facilità nella pratica clinica, non occorrendo un laboratorio chimico per metterlo in esecuzione.

Ecco come io ho proceduto nelle mie ricerche: Ho preso una data quantità delle urine emesse nelle 24 ore; l'ho acidulata al 5° con acido cloroidrico, ed ho distillato a 100 gradi. Il distillato l'ho unito poi ad una soluzione di fenolo puro al 0.10 % in parti uguali. Tale miscuglio l'ho posto in una buretta di Moor. Volta per volta però ho titolato con la soluzione suddetta di fenolo, una determinata quantità di acqua di bromo (5 cmc.), ed ho visto quanta soluzione mi occorreva per trasformare completamente l'acqua di bromo. Eseguito ciò, ho fatto il saggio del miscuglio e dalla buretta graduata che lo conteneva, l'ho fatto cadere in un palloncino contenente i 5 cmc. di acqua di bromo, saggiati come sopra, a goccia a goccia, fino ad ottenere la completa trasformazione di detta acqua. Per sapere se vi era ancora bromo libero, mi sono servito della carta ozonometrica di Schöbein, saggiando il liquido soprastante al precipitato, e che non contenesse cristalli di tribromofenolo. Fatto ciò sono passato al calcolo; tenuto conto della quantità delle soluzioni di fenolo di titolo noto occorrente a trasformare quella data quantità di acqua di bromo, una semplice proporzione mi ha somministrato quella contenuta in 100 cmc. del miscuglio adoperato.

Infatti: sia A la quantità di cmc. di miscuglio impiegati per trasformare

tutta quella data quantità di acqua di bromo; sia B la quantità di fenolo necessario alla completa trasformazione della stessa quantità di acqua di bromo, come fu stabilito nel titolarla, la proporzione sarà la seguente:

$$A : B : : 100 : X$$

$$X = \frac{B \times 100}{A} =$$

Ottenuta la cifra, risultato della divisione, ho sottratto da questa la quantità nota di acido fenico aggiunto nel miscuglio, e così ho ottenuto la cifra esatta percentuale del fenolo nel distillato. Con un'altra proporzione ho ottenuto la quantità del fenolo emesso nelle 24 ore.

Per maggior sicurtà, per ogni saggio praticato in ciascun distillato, io ho sempre ripetuta la prova 3 volte.

II.

Riguardo al significato fisiologico degli eteri solfonici ormai tutti i fisiologi sono concordi nell'ammettere che tali sostanze sono la misura dei processi putrefattivi che si compiono nell'intestino.

Non dirò qui della flora batterica intestinale che dà origine a detti processi, nè della importanza che esercita sulla digestione che troppo lungo sarebbe; dirò solo che le sostanze della serie aromatica non hanno origine solo dai processi putridi che nell'intestino si svolgono, ma anche in altre località dell'organismo. Il Baldi ha concluso in un suo lavoro, che dette sostanze sono anche il prodotto del ricambio dei tessuti. Ed alla stessa conclusione è giunto il Carletti nella sua tesi di laurea.

Le suppurazioni poi sono certamente un'altra sorgente dei corpi aromatici, come lo confermano le ricerche del Caillet, di Hoppe-Seyler, di A. Schaver, Brieger, Mazzenga ed altri.

Il fenolo, come abbiamo detto, originato dalla putrefazione dell'albumina nell'intestino o in altra parte dell'organismo, viene assorbito, la massima parte di esso si unisce per sintesi col radicale dell'acido solforico e una piccola quantità viene eliminata inalterata. Varie sono le opinioni riguardo al luogo dove avviene la sintesi del fenolo coll'acido solforico. Baumann asserisce avvenga nel fegato. Così ammette il Reale, mentre il Finizio suo scolaro avrebbe avuto risultato negativo. Land e Carreras, non negando tale proprietà al fegato, pure hanno dimostrato che l'acido fenolsolforico si forma prevalentemente per l'attività biochimica di alcuni degli elementi istologici del tubo intestinale.

III.

La quantità del fenolo emesso normalmente nell'urina oscilla fra 17 e 51 mgm. nelle 24 ore. Tale cifra certamente può venire influenzata dal regime alimentare; aumentando coll'alimentazione azotata, diminuendo con dieta di abbondanti carboidrati e grassi; e sempre più nella dieta lattea come hanno dimostrato Winternitz e il Matteoda.

Varia così dal giorno alla notte, essendo maggiore nel giorno come risulta dalle ricerche del Rovighi. Così si ha leggera diminuzione nel digiuno, secondo le esperienze del Baldi.

Ma variazioni interessanti nell'eliminazione del fenolo si hanno in alcune malattie, come risulta dalle ricerche di molti autori.

Così Salkowski lo trovò in aumento nelle urine di malati d'ileo e di peritonite. Brieger lo trovò pure in aumento nelle febbri puerperali, nella eresipela, nella difterite, nelle febbri pioemiche, nelle malattie con putridità in generale, nella peritonite acuta con stipsi, nel carcinoma gastrico e così pure nell'ittero.

Rohman invece non trovò aumento degli acidi solfoconiugati nelle urine nei casi con fistola biliare. Müller e Pott ebbero gli stessi risultati di Rohman. Biernatzki invece ebbe un piccolo aumento e Jaffe, Senator, A. Schaner lo trovarono in aumento nelle malattie dell'intestino tenue, nel cancro dello stomaco e in alcune malattie infettive. Così pure Hoppe, Seyler, D. Vreis, Henniga, Kast e Boas.

Il Russo ha trovato sempre aumento del fenolo nelle affezioni dell'apparato digerente e in quelle con ristagno di feci. Il Mazzenga pure lo trovò aumentato nell'itterizia, nella peritonite con suppurazione. In tutte le alterazioni della digestione gastrica il Wastutzki trovò aumento del fenolo nelle urine specie quando si aveva anacloridria.

Il Biernacky trovò in aumento il fenolo nelle malattie nelle quali scarseggia il succo gastrico, come nella nefrite e così pure nelle occlusioni del coledoco.

Il Fedeli riscontrò aumento considerevole nel catarro gastrico acuto e cronico, nella cirrosi biliare, nella enterite, in un caso di diabete, nel cancro dello stomaco e nelle colelitiasi; leggero aumento nelle stipsi ostinate e nella ulcera gastrica. Il Casaretti trovò gli eteri solfonici in aumento nei periodi di apiressia nei tifosi.

Cardi e Bertini studiarono nei tifosi l'eliminazione degli eteri solfonici.

IV.

Le mie ricerche sperimentali nelle diverse malattie da me prese in esame, sono precedute da un breve studio sulle oscillazioni del fenolo nelle urine del sano sottoposto a diverso regime dietetico. Con questo, ho lo scopo di dare al reperto maggiore o minore del fenolo nel malato, il giusto significato, indipendente dalle eventuali oscillazioni riferibili al regime alimentare; ed anche per indirizzare il regime dietetico stesso, verso quella forma più adatta allo svolgimento di minori processi putrefattivi.

Ho raggruppato per brevità i risultati ottenuti nelle mie ricerche in tavole.

Non sto qui a ripetere la tecnica da me usata nelle mie ricerche, di cui largamente ho trattato nel capitolo riguardante le ricerche qualitative e quantitative del fenolo. Le spiegazioni riguardanti il modo con cui sono state compilate le tavole, si trovano a piè di ciascuna di esse.

Saggio del fenolo praticato sulle urine di un uomo e di una donna sani di giovane età, le cui funzioni gastro-enteriche si compiono normalmente, sottoposti a diverso regime alimentare come risulta dalle tavole seguenti:

DIETA	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo
Lattea	2200	0.001
		0.0005
		0.001
Carnea	1700	0.005
		0.0045
		0.005
Vegetale	1800	0.004
		0.0045
		0.0035

Dieta	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Lattea	2000	0.001
		0.002
		0.0015
Carnea	1600	0.006
		0.005
		0.005
Vegetale	1700	0.004
		0.004
		0.0035

Il saggio del fenolo è stato praticato sulle urine emesse nel giorno successivo a quello in cui era stato iniziato il regime alimentare stabilito, e ripetuto 3 volte sullo stesso distillato.

Ricerca del fenolo praticato sulle urine di sei infermi affetti da catarro gastrico acuto.

Catarro gastrico acuto	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Giorni di malattia in cui fu praticata la ricerca del fenolo	Quantità del fenolo %
Giovane di 18 anni. La malattia è insorta in seguito a indigestione. Senza febbre.	1	800	2	0.035
	»	1200	3	0.016
	2	1600	5	0.008
	»	1500	7	0.005
	3	1700	10	0.004
Un uomo di 24 anni. La malattia è insorta in seguito all'ingestione di cibi guasti. Ha avuto febbre.	1	700	3	0.065
	»	1300	4	0.030
	2	1800	6	0.012
	»	1700	7	0.006
	3	1600	10	0.005
Uomo di 28 anni. La malattia è insorta in seguito ad indigestione. Vi è stata elevazione termica.	1	900	3	0.070
	»	1000	4	0.032
	2	1700	6	0.010
	»	1500	7	0.005
	3	1600	10	0.003

Catarro gastrico acuto	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse in 24 ore	Giorni di malattia in cui fu praticata la ricerca del fenolo	Quantità del fenolo %
Donna di 36 anni. La malattia sembra sia innata in seguito ad indigestione. L'inferma ha avuto febbre.	1	700	3	0.080
	»	1700	4	0.042
	2	1600	6	0.012
	»	1500	7	8.004
	3	1700	10	0.003
Donna di 27 anni. La malattia sembra abbia la stessa origine che la precedente. L'inferma ha avuto febbre.	1	800	3	0.055
	»	1200	4	0.025
	2	1700	6	0.009
	»	1400	7	0.08
	3	1500	10	0.04
Giovanetta di 14 anni. Anche in questa piccola inferma la malattia è insorta in seguito ad indigestione. Non ha avuto febbre.	1	750	2	0.038
	»	1100	3	0.020
	2	1500	5	0.006
	»	1300	7	0.003
	3	1400	10	0.003

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 5 infermi affetti da Acloridia.

Acloridria	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Uomo di anni 46	1	1600	0.028
		1450	0.026
		1800	0.032
		1500	0.019
		1600	0.015
Donna di anni 25	1	1200	0.025
		1700	0.030
		1500	0.020
		1600	0.014
		1300	0.016
Donna di anni 24	1	1800	0.035
		1600	0.025
		1900	0.024
		1500	0.018
		1700	0.016
Donna di anni 38	1	1400	0.018
		1700	0.016
		1300	0.020
		1500	0.006
		1800	0.004
Uomo di anni 21	1	1900	0.015
		1690	0.014
		1800	0.017
		2000	0.007
		1700	0.003

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 infermi affetti da Ipercloridria.

Ipercloridria	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Donna di anni 32	1	1400	0.015
		1500	0.014
		900	0.015
		1600	0.005
		1450	0.004
Donna di anni 24	1	1600	0.018
		1850	0.016
		1700	0.015
		1300	0.006
		1500	0.003

Nel reperto del fenolo i numeri di elzevir rappresentano la quantità di esso trovata dopo iniziata la cura.

Segue *Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 infermi affetti da* Ipercloridria.

Ipercloridria	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Uomo di anni 36	2	1700	0.004
		1900	0.003
		1500	0.002
		1700	0.004
		1300	0.001
Uomo di anni 44	2	1450	0.005
		1700	0.008
		1600	0.006
		1800	0.003
		1500	0.002

Nel reperto del fenolo i numeri di elzevir rappresentano la quantità di esso trovata dopo iniziata la cura.

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 5 infermi affetti da Gastrectasia.

Gastrectasia	Data — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Uomo di anni 25	1	1600	0.021
		1400	0.027
		1800	0.025
		1200	0.020
		1700	0.018
Uomo di anni 30	1	1800	0.028
		1600	0.030
		1450	0.020
		1900	0.024
		1600	0.016
Giovane di anni 19	1	1500	0.019
		1400	0.014
		1600	0.015
		1500	0.012
		1700	0.011
Uomo di anni 27	1	2000	0.009
		1600	0.016
		1800	0.004
		1700	0.012
		1500	0.015
Uomo di anni 45	1	900	0.012
		1400	0.008
		1300	0.010
		1600	0.009

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 3 infermi affetti da Carcinoma dello stomaco.

Carcinoma dello stomaco	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantita del fenolo %
Donna di anni 60. Carcinoma del piloro. . .	1	1400	0.030
		1250	0.038
		900	0.025
		1500	0.034
		1600	0.028
Donna di anni 48	1	1500	0.018
		1200	0.024
		1400	0.016
		1700	0.026
		1350	0.020
Uomo di anni 54.	1	1700	0.015
		1500	0.018
		1600	0.016
		1300	0.024
		1500	0.019

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 5 infermi affetti da Enterite acuta.

Enterite acuta	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Giorni di malattia in cui fu praticata la ricerca del fenolo	Quantità del fenolo %
Giovane di anni 18 con febbre . . .	1	1000	2	0.075
	2	800	3	0.030
	»	1200	5	0.008
	3	1500	7	0.006
	»	1600	10	0.003
Donna di anni 32 con febbre	1	900	2	0.060
	2	800	3	0.040
	»	1400	5	0.010
	3	1600	7	0.004
	»	1500	10	0.004
Bambina di anni 12	1	600	2	0.045
	2	800	3	0.024
	»	1200	5	0.009
	3	1400	7	0.006
	»	1300	10	0.002

Segue *Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 5 infermi affetti da* Enterite acuta.

Enterite acuta	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Giorni di malattia in cui fu praticata la ricerca del fenolo	Quantità del fenolo %
Uomo di anni 26	1	1300	2	0.040
	2	900	3	0.022
	»	1400	5	0.008
	3	1700	7	0.004
	»	1800	10	0.003
Giovanetta di anni 16	1	1000	2	0.048
	2	800	3	0.030
	»	1300	5	0.006
	3	1500	7	0.003
	»	1600	10	0.002

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 infermi affetti da Gastro-enterite cronica.

Gastro-enterite cronica	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Uomo di anni 55.	1	1600	0.018
		1400	0.023
		1700	0.016
		1900	0.024
		1500	0.020
Uomo di anni 43.	1	1800	0.014
		1500	0.018
		2000	0.009
		1600	0.016
		1700	0, 020
Uomo di anni 64.	1	1400	0.016
		1700	0.022
		1500	0.015
		1600	0.014
		1800	0.024
Uomo di anni 42.	1	1450	0.026
		1300	0.022
		1600	0.018
		1700	0.024
		1500	0.025

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 infermi affetti da Enterite tubercolare.

Enterite tubercolare	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Donna di anni 34	1	350	0.026
		600	0.035
		400	0.030
		700	0.025
		800	0.031
Uomo di anni 25.	1	1000	0.018
		800	0.024
		700	0.026
		900	0.020
		850	0.022
Uomo di anni 30.	1	1100	0.028
		900	0.030
		850	0.025
		1200	0.022
		700	0.026
Donna di anni 42	1	650	0.016
		800	0.021
		750	0.015
		800	0.014
		1000	0.018

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 individui sofferenti di Stitichezza.

Stitichezza	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Donna di anni 28	1	1600	0.009
		1500	0.008
		1700	0.010
		1400	0.009
		1800	0.002
Donna di anni 40	1	1300	0.004
		1600	0.006
		1500	0.006
		1800	0.002
		1700	0.003

I numeri di elzevir rappresentano la quantità di fenolo trovata dopo l'evacuazione.

Segue *Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 individui sofferenti di* Stitichezza.

Stitichezza	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Donna di anni 46	1	1600	0.008
		1300	0.008
		1400	0.010
		1700	0.003
		1600	0.002
Uomo di anni 62 (vita sedentaria)	1	1400	0.007
		1800	0.007
		1700	0.009
		1900	0.002
		1600	0.002

I numeri di elzevir rappresentano la quantità di fenolo trovata dopo l'evacuazione.

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 4 infermi affetti da Itterizia catarrale.

Itterizia catarrale	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Giovane di anni 18.	1	1600	0.028
	2	1800	0.020
		1700	0.010
		1600	0.006
		1700	0.002
Uomo di anni 28.	1	1400	0.034
	2	1700	0.022
		1500	0.009
		2000	0.004
		1800	0.003
Uomo di anni 24.	1	1500	0.038
	2	1800	0.018
		1900	0.010
		1700	0.003
		1500	0.002
Donna di anni 32	1	1300	0.026
	2	1500	0.017
		1400	0.010
		1600	0.007
		1650	0.003

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 3 infermi affetti da Cirrosi atrofica.

Cirrosi atrofica	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Uomo di anni 40	1	700	0.014
		1200	0.020
		700	0.015
		1000	0.019
		950	0.018
Uomo di anni 52	1	1000	0.010
		650	0.016
		800	0.014
		550	0.017
		700	0.015
Uomo di anni 46	2	1200	0.018
		900	0.015
		1000	0.022
		1100	0.011
		800	0.016

Ricerca del fenolo praticata sulle urine di 3 infermi affetti da Colelitiasi

Colelitiasi	Dieta — Numero	Quantità delle urine emesse nelle 24 ore	Quantità del fenolo %
Donna di anni 62	1	900	0.032
		1200	0.027
		950	0.029
		1300	0.006
		1600	0.004
Uomo di anni 46	1	1700	0.025
		1400	0.030
		1600	0.031
		1800	0.008
		1600	0.006
Donna di anni 36	2	600	0.028
		850	0.029
		1300	0.009
		1600	0.006
		1500	0.003

I numeri di elzevir indicano la quantità del fenolo trovato dopo che il deflusso della bile fu ripristinato.

Considerazioni.

L'aumento dell'eliminazione del fenolo nei malati di catarro gastrico acuto si spiega quando si pensa come in tale affezione venga alterato il normale svolgersi della digestione gastrica. E per la diminuita secrezione del succo gastrico e dell'acido cloridrico, e quindi la mancata azione antitossica d'entrambi, per l'alterata motilità gastrica e per l'ipersecrezione di mucco, viene ad essere favorito lo sviluppo di processi putridi il cui esponente ci è dato dalla comparsa di maggior quantità di fenolo nelle urine. Maggior fenolo si riscontrò negli infermi che ebbero febbre; orbene mi sembra che l'elevazione termica stia in rapporto colla maggior virulenza dell'affezione che come ha prodotto la febbre, ha potuto provocare più gravi alterazioni sulla mucosa gastrica e conseguentemente, maggior produzione di sostanze tossiche.

Secondo Dockman e Pisenti nella febbre si avrebbe diminuzione della secrezione della bile e quindi un'alterata digestione enterica già compromessa per le sostanze mal digerite che dallo stomaco sono giunte nell'intestino. Dalle tavole si vede come col volgere la malattia a guarigione, il fenolo diminuisce nelle urine fino a venire eliminato in quantita normali.

L'aumento del fenolo nelle urine degli infermi affetti da acloridria si spiega per l'alterata digestione, specie degli albuminoidi, nella quale l'acido cloridrico ha tanta parte. La mancata sua azione antisettica e antifermentativa ci spiega a sufficienza il perchè della maggior produzione di processi fermentativi e putridi.

Le tavole dimostrano poi come la cura poca azione avesse negli infermi in cui più grave era l'affezione.

Nell'ipercloridria le opinioni sono diverse. Von Pfungen e Ulmann ammettono un'azione sul piloro dovuta all'aumentata acidità del succo gastrico, il ristagno quindi degli alimenti e le conseguenze relative; lo Strümpell invece sostiene che il contenuto gastrico passi nell'intestino più velocemente. Senza discutere tali opinioni diverse, certo si è che le sostanze in tale affezione dallo stomaco passano all'intestino in condizioni poco adatte per subirvi la digestione enterica, o perchè hanno soggiornato troppo a lungo in un ambiente acido, o perchè troppo presto è avvenuto lo svuotamento dello stomaco. Si comprende poi come negli infermi in cui l'affezione era leggera si avesse piuttosto una diminuzione nell'eliminazione del fenolo stante la maggiore azione antiputrida e antifermentativa dall'acido cloridrico esercitata.

Negli affetti da gastrectasia il ristagno degli alimenti nello stomaco ci fornisce i dati per spiegarci l'aumentata eliminazione di fenolo; nè starò qui a ripetere ciò che sopra ho detto. Si aggiunga inoltre l'alterata secrezione

gastrica che in tale stato morboso si verifica e la diminuzione pure dell'acido cloridrico, condizioni le cui conseguenze abbiamo già accennato.

Anche nel carcinoma dello stomaco, e per l'alterata secrezione dell'acido cloridrico, per lo stato catarrale della mucosa, e per la sua consecutiva atrofia, per la lesa motilità, si verificano tutte le condizioni atte a spiegarci l'aumento dei processi putridi con la conseguente comparsa di fenolo in abbondanza nelle urine.

Per l'enterite acuta non posso che ripetere ciò che ho detto già a proposito del catarro gastrico acuto; chè i fattori i quali concorrono alla maggior produzione di sostanze tossiche sono pressochè gli stessi. La maggior quantità di fenolo riscontrato negli infermi che ebbero febbre, sta anche qui a parer mio in rapporto colla maggior virulenza dell' affezione.

Nella gastro-enterite cronica si hanno pure condizioni pressochè permanenti, atte alla maggior produzione dei processi putridi, tanto da parte dello stomaco che dell'intestino. In questi infermi non si ha mai il ripristinarsi delle funzioni gastriche normali, quindi ciò si spiega come pure oscillando, il fenolo sia sempre in aumento nelle urine.

Le gravi e permanenti lesioni da cui è colpito l'intestino nell'enterite tubercolare, che riducono pressochè a nulla la digestione enterica, ci dicono subito quanto grande sia in questa malattia la produzione di processi putridi intestinali; e qui troviamo il fenolo molto aumentato nelle urine senza tendenza a diminuire.

Nelle ricerche da me fatte nella stitichezza abituale anche in individui con periodi di stipsi lunghissimi ho trovato il fenolo pochissimo in aumento.

Orbene, sembrerebbe che il lungo soggiorno del materiale fecale nell'intestino dovesse favorire lo sviluppo di processi putridi. La causa di ciò va ricercata nel fatto che la parete intestinale pure affievolita nella sua mobilità, ha conservato per integro la sua funzione secretiva e protettiva, ed inoltre il continuo deflusso della bile esercita normalmente il suo potere antisettico e antiputrido.

Nell'itterizia catarrale l'aumento dei processi putridi nell'intestino, e la consecutiva comparsa di maggior quantità di fenolo nelle urine, va legata in principal modo alla mancata azione antisettica e antiputrida della bile, dovuta al suo acido taurocolico e colalico prodotto dallo sdoppiamento del primo; e inoltre all'azione che la bile esercita nella peristalsi intestinale verificandosi perciò un ristagno di feci. Si aggiunga poi lo stato catarrale della parete intestinale che in tale affezione si verifica, le cui conseguenze abbiamo già accennato. Si comprende poi come dal ripristinarsi della secrezione della bile, il fenolo diminuiva gradatamente nelle urine, fino a comparire in quantità normali.

L' aumento del fenolo nelle urine degli affetti da cirrosi atrofica si spiega facilmente quando si pensi quanto in tali affezioni venga ad essere alterato

il potere digerente dello stomaco; e così pure dell'intestino, venendo a farsi parimente deficiente l'assorbimento. Fatti tutti che stanno in rapporto col-l'ostacolato circolo della vena porta, che determina una stasi nei vasi dello stomaco e dell'intestino, producendo uno stato catarrale delle vie digestive. Si aggiunga l'alterata funzione del fegato, che secondo il Patella produrrebbe bile in quantità insufficiente per la digestione dei grassi. Certo è che le alterazioni a cui va soggetta in tale affezione la cellula epatica, fanno supporre che anche la sua funzione biligenica venga modificata.

Il meccanesimo di produzioni dei processi putridi in maggior quantità nella colelitiasi è lo stesso che per l'itterizia, la mancata azione della bile nell'intestino e tutte le conseguenze a cui dà luogo, che non starò a ripetere.

Considerazioni generali e conclusione.

Per quello che ho già esposto, dalle ricerche da me fatte sulle malattie dell'apparato digerente risulta come il massimo dell'eliminazione del fenolo si sia avuto in quella affezioni acute che ho prese in esame, cioè nel catarro gastrico e nell'enterite acuta, specialmente in quelle forme che, per la loro gravità dettero anche elevazione termica.

Risulta inoltre come tale sovrabbondanza di fenolo nelle urine è andata gradatamente diminuendo fino a ridursi alla quantità normale, man mano che il decorso della malattia volgeva alla guarigione. Tale fatto però non si è verificato in quelle forme morbose nelle quali vi erano alterazioni organiche sì profonde, da non lasciare adito al ripristinarsi delle condizioni fisiologiche come nel carcinoma dello stomaco, nell'enterite tubercolare, nelle forme gravi di gastrectasia, ed anche in alcune di gastro-enterite cronica. In queste malattie, nelle quali le secrezioni digestive o le funzioni motrici erano profondamente alterate, il fenolo è comparso costantemente nelle urine, aumento che ha raggiunto una quantità assai considerevole nel carcinoma dello stomaco e nella enterite tubercolare.

Anche in alcune forme di acloridria, nelle quali i disturbi di secrezione eran legati a gravi alterazioni organiche, il fenolo è comparso nelle urine fortemente in aumento; in tali casi la cura opportuna non è valsa a ricondurre l'eliminazione del fenolo in condizioni normali, cosa invece che si è verificata nelle forme più benigne di tale affezione.

Similmente, nelle urine di affetti da grave ipercloridria, il fenolo è comparso in aumento, ma non ha raggiunto la quantità considerevole delle altre malattie che sopra ho ricordato; l'opportuna cura, in questo caso, ha ricondotto il fenolo in proporzioni normali nelle urine. Un aumento assai considerevole di fenolo l'ho pure riscontrato nelle malattie di fegato da me prese

in esame. In quelle affezioni nelle quali vi era ostacolo al deflusso della bile come nell'itterizia catarrale e nella colelitiasi, la quantità del fenolo nelle urine aumentò notevolmente, mantenendosi tale finchè continuò ad essere impedito il deflusso della bile; ma tostochè questo fu ripristinato, anche la quantità del fenolo andò gradatamente diminuendo fino a comparire in proporzioni normali. Nella cirrosi atrofica invece l'aumento del fenolo verificato, è stato pressochè costante.

Mi sembra quindi, per quello che ho già esposto, di poter concludere che in quelle malattie dell'apparato digerente nelle quali viene alterato il normale svolgersi della digestione, sia in seguito a processi infiammatori acuti o cronici, sia per alterate secrezioni od alterata motilità, il fenolo si trova in aumento nelle urine; ma mentre dopo tale aumento il fenolo va diminuendo nelle affezioni acute col volgere di queste a guarigione, la sua aumentata qualità rimane pressochè costante nelle affezioni a decorso cronico, in tutte quelle insomma nelle quali vi sono alterazioni organiche così gravi, da non consentire il ripristinarsi delle condizioni fisiologiche. E nelle malattie di fegato nelle quali il deflusso della bile nell'intestino viene temporaneamente ostacolato, il fenolo compare nelle urine pure in aumento; ma torna poi, come abbiamo veduto, gradatamente a diminuire fino ad essere eliminato in quantità normale, allorchè il deflusso della bile nell'intestino viene ripristinato.

Al contrario nella cirrosi atrofica, nella quale si trovano lesioni permanenti del fegato, lesioni che fanno risentire il loro effetto sulle funzioni gastro-enteriche, il fenolo compare in aumento nelle urine, ma un tale aumento, pure oscillando, è costante.

BIBLIOGRAFIA.

1. Staedeler. Annali di chim. med farm. Vol. 7, 7, pag. 17.
2. Buliginsky. Tübing med. - chem. Untersuch. S. 234.
3. Baumann. Pflüger's Arch. B. 13, S. 285. 1876.
4. Schmiedeberg. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. B. XIV., S. 288. 1881.
5. Reale. *Dell'eliminazione del fenolo con l'urina.* 2° Congresso Società Ital. di med. 1889. 15 ottobre
6. A. Pugliese. *Elimination du phénol à jeun.* Arch. Italiennes de Biologie, XXII, pag. 105.
7. Dizionario delle scienze mediche. Vol. II, fasc. 43, pag. 558.
8. Salkowski Wilh Leube. *Trattato dell'urina.*
9. Olof. Hammorsten. *Trattato di chimica fisiologica.*
10. Landolt. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 4-775. 1871.
11. Baumann e Brieger. Zeitschrift für phisiol. Chemie.
12. Munk. *Sur l'acide fénique dans l'urine.* V. Journal de pharmacie et de chimie. T. XXIX, serie , pag. 186.
13. Degener. *Dosage volumétrique du phénol.* T. XXIX, IV serie du Journal de pharmacie et de chimie.

14. Davis. *Sopra una reazione del fenolo.* Zeitschrift An. Chemie. 1879, pag. 292.
15. Chandelon. *Note sur le dosage volumétrique du phénol.* Journal de pharmacie et de chimie. J. VI, serie , pag. 975.
16. Carré. *Sur un nouveau mode de dosage du phénol.* Journal de pharm. et de chimie. 1891, agosto, pag, 100 e seg.
17. Messinger e Wortmann. *Maas analitische Bestimm. des Phenols.* Bericht der Deut. chem. Gesell, 1891.
18. Jules Amann. *Un nouveau procédé de dosage clinique des phénols de l'urine.* Revue méd. Suisse Romande. XVI, pag. 657).
19. Rumpf. *Recherche sur le dosage des composés phéniques de l'urine humaine.* Zeitschr. für physiol. Chemie. XV T., pag. 220-247).
20. Giacosa. *Nuovo metodo per il dosaggio del fenolo.* Torino, 1891.
21. C. Fedeli. *Nuovo processo per l'analisi quantitativa del fenolo nelle urine.* 1895.
22. Vignal. *Recherches sur le micro-organismes des matières fécales et sur leur action sur les substances alimentaires.* Archiv de physiol. normale et pathologique. 1887.
23. Dechambre. Dictionnaire encyclopedique des sciences médicales. Intestin.
24. Casciani. *Sull'antisepsi intestinale.* Annali d'igiene sperimentale, fasc. I, 1896.
25. Albertoni e Stefani. Trattato di fisiologia, cap. VI.
26. L. Landi. *Autointossicazioni intestinali e nevrosi.* Firenze, Niccolai, 1899.
27. Szego. Archiv für Kinderheilkunde. Vol. XXII, fasc. 1-2.
28. Thierfelder. *Ueber thierisches Leben ohne Anwesenheit von Bakterien im Verdauungscanal.* Archiv. f. Phisiol., pag. 559. 1895.
29. Nutoll u. Thierfelder. *Weitere Untersuchungen über bakterienfreie Thiere.* Archiv für Phisiol., pag. 363. 1896.
30. C. Fermi e G. Pampersi. *Sulla pretesa peptonificazione dell'albumina da parte dei microrganismi.* Policlinico, n. 8. 1897.
31. Baldi. *Sull'origine delle sostanze della serie aromatica nell'organismo.* La terapia moderna, n. 2. 1887.
32. Carletti. *Ricerche sull'origine delle sostanze aromatiche nell'organismo.* Arch. farm. e sieroterapia. 1889, VII.
33. Caillet. *Rôle clinique et semiologique des acides sulfoconjugués de l'urine.* Thèse. Bordeaux.
34. A. Schauer. *Elimination du phénol dans le maladies.* Zeitschr. f. klin. Med., XXIX, pag. 543.
35. Brieger. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, pag. 241. 1878. — Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. II, pag, 221. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. 1880.
36. Mazzenga. *De l'élimination des phénols par l'urine.* Progresso medico, 20 febbraio. 1890.
37. Albertoni. *Potere conservatore del succo gastrico per gli albuminoidi. Azione delle bevande acide.* 1883.
38. Bufalini. *Action antiseptique des principes biliaires.* Archives Italiennes de Biologie. F. 2°, fasc. 3°.
39. L. Luciani. *Fisiologia dell'uomo.* Capit. 18°.
40. Barthotsghewitsch. Zeitschrift für physiol. Chemie. B. XVII.
41. C. Ernst. Zeitschrift für physiol. Chemie. XVI, Bd. 3.
42. Finizio. *Contributo alla sede della sintesi degli eteri solfotici.* Riv. clin. e terapia. 1897, n. 8.
43. L. Landi e G. Carreras. *Contributo alla sintesi dell'acido fenolsolforico nell'organismo.* Policlinico. Vol. VIII. 1902.
44. C. Cafiero. *Contributo alla eliminazione del fenolo per le urine.* Clinica moderna. Anno VIII, n. 23.
45. Orthus Maurice. *Eléments de chimie physiologique.*
46. Rovighi. Riforma medica. 1892, 135.
47. Winternitz. Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. XVI.

48. MATTEODA. *Influence du régime lacté sur l'élimination par les urines de l'acide sulfurique, des sels minéraux et des éthers organiques.* Rev. Méd. Suisse Rom. XIV, pag. 334.
49. ROVIGHI. *Gli eteri solfonici nelle urine e l'antisepsi intestinale.* Archivio italiano di clinica medica. 1891. Puntata 3ª.
50. SCHIMTZ. Zeitschrift für physiol. Chem. XVIII, Bd. 4.
51. BAUMANN und WASSILIES. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 6, pag. 112.
52. MORAX. *Bestimmung der Darmfaulniss durch die Aetherschwefelsauren in Harn.* Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. X, pag. 318. 1886.
53. STEIFF. *Ueber Einfluss der Arzneimittel auf der Darmfaulniss.* Zeitschrift klin. Med. Bd. 16, pag. 311-324.
54. HAAGEN. Maly's Jahresbericht f. Thierchemie. Pag. 273. 1890.
55. BUFALINI e MARTINI. *Dell'efficacia del timolo nella disinfezione intestinale.* Annali di medicina. Vol. 279. 1887.
56. C. FEDELI. *Sulla eliminazione degli eteri solfonici e del fenolo in ispecie per le urine.* Archivio italiano di clin. med. Anno XXXIV. 1895.
57. CASCIANI. *L'élimination des éthers sulfuriques par l'urine dans la phamine, l'alimentation, et après l'usage des eaux chlorurées sodiques à doses purgatives.* Riforma medica, 16 dicembre 1895.
58. JAFFÉ. Archiv für gesammte Physiol. Bd. 30 — Centralblatt f. med. Wissenschaft. 1872, f. 2. — Virchow's Arch. Bd. 20.
59. SENATOR. Centralblatt f. med. Wiss. 1887, n. 20-22.
60. SALKOWSKI. *Ueber die Entstehung der aromatischen Substanzen in Tierkörper.* Zeitschrift f. physiolog. Chem. Bd. X. 1886.
61. RUSSO. Rivista clinica e terapeutica. Ottobre 1888.
62. WASBTUZKA. *Ueber den Einfluss von Magengährung auf die Faulinssvorgänge in Darmchanal.* Arch. für exp. Pathol. und Pharm., 26, pag. 133, 138.
63. BIERNAGKY. *Ueber die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren bei Nierenentzündung und Icterus.* Centr. med. Wissenschaft, n. 49, 50. 1890.
64. C. VON NOORDEN. *Patologia del ricambio materiale.*
65. BOEHM. *Sulla questione della putrefazione intestinale nell'occlusione del coledoco.* Deutscher Archiv klin. Med. S. XXI, H. 8, 1901.
66. WROLLEWSKI. Centralblatt klin. Physiologie. 1877.
67. HOFMANN. Münch. med. Wochenschrift. 1898.
68. DEGANELLO. Atti del R. Istituto Veneto. 1899.
69. CASACETTI. *Sul rapporto della eliminazione degli eteri solforici con la febbre nel tifo.* Riforma medica. N. 3. Gennaio 1895.
70. CARDI e BERTINI. *Ricerche nelle urine dei tifosi sottoposti all'alimentazione rettale.* Comunicazioni al Congresso medico. Ottobre 1897.
71. DONETTI. *Gli eteri solforici nelle urine in rapporto alle condizioni dell'intestino.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche. N. 19, anno 1897.

III.

Laboratorio di Patologia Generale della R.ª Università di Roma
diretto dal prof. A. Bignami

Effetti sul rene della puntura del IV ventricolo cerebrale

per il dott. ACHILLE CAPOGROSSI.

Nell'intendimento di portare un contributo allo studio dell'influenza del sistema nervoso sulla funzione del rene, ho preso come punto di partenza delle mie ricerche l'esperienza che Cl. Bernard, come è noto, per primo ideò ed eseguì nel coniglio: la puntura cioè del IV ventricolo cerebrale. Ho cercato anzitutto di fare un'analisi più che fosse possibile accurata delle modificazioni della secrezione urinaria secondarie alla grave lesione nervosa, non con lo scopo di controllare ciò che il sommo fisiologico francese e molti altri dopo di lui hanno osservato, ma unicamente per portare l'attenzione su alcuni fenomeni dei quali la spiegazione è ancora discussa, e su altri che io mi sappia sin qui non osservati. È noto che Bernard vide talora prodursi dopo l'operazione non solo glicosuria, ma anche albuminuria, con o senza poliuria. Mi sono occupato specialmente delle modificazioni della diuresi e dell'albuminuria, tenendo conto anche dei concomitanti reperti del sedimento urinario e dell'esame istologico del rene. In secondo luogo mi è sembrato interessante vedere se, per azione del trauma sul sistema nervoso, veniva ad essere modificata o meno la tolleranza del rene all'introduzione di un'albumina eterogenea.

Era necessario ripetere anzitutto l'esperimento come fu concepito ed eseguito dal Bernard, attenendosi alla tecnica da lui descritta (1).

(1) *Leçons de Physiol.* Paris, 1855, vol I, pag. 299. Anche altri procedimenti operatori sono stati indicati dall'autore (*Leçons sur la Phys. et la Patholog. du Système nerv.* Paris 1858, vol. I, pag. 401 e seg. Mi sono attenuto al primo perchè quel metodo fu da lui adoperato più spesso nel coniglio. Tale procedimento, sebbene richiegga un po' più di pratica, strapazza molto meno degli altri l'animale, vantaggio non indifferente quando si tratti di studiare la secrezione urinaria così soggetta ad influenze nervose. D'altra parte, per asserzione dello stesso Bernard, qualsiasi dei procedimenti da lui proposti è buono. Lo stesso egli dice dei vari strumenti che adoperò. Io mi sono servito di quello descritto a pag. 403 dell'opera citata del 1858 e rappresentato dalla fig. 50.

Le lesioni del cervelletto, dei peduncoli cerebellari e quelle più o meno gravi della porzione anteriore del bulbo (vie motrici), che si producono sempre, non influiscono sulla comparsa o meno del glicosio e dell'albumina con o senza poliuria. L'animale può andare più o meno soggetto dopo l'operazione a grandi convulsioni e ai più sorprendenti movimenti di maneggio, ma le modificazioni della secrezione urinaria sono sempre dipendenti dalla lesione del IV ventricolo, come lo stesso Bernard vide e come ho potuto constatare in numerosissime prove.

Ho scelto a tal uopo animali giovani e robusti da poco venuti dalla campagna e abbondantemente nutriti con verdure (cavoli, carote, indivia, ecc.). Ciascuno di essi era stato tenuto precedentemente in osservazione per qualche giorno per conoscere la quantità media dell'urina secreta in 24 ore, col genere di alimentazione suddetto, e l'eventuale presenza in essa di componenti anormali. Immediatamente prima dell'operazione si procedeva ad un'ultima analisi dell'urina estraendola direttamente dalla vescica. Si riesce quasi sempre nel coniglio ad ottenere urina dalla vescica premendo questa dolcemente al davanti del pube; e questo sistema è naturalmente preferibile quando si voglia fare un'analisi accurata, perchè l'urina raccolta nelle gabbie si insudicia sempre. Quando la premitura della vescica non riesce (il che accade di rado dopo punto il IV ventricolo, per il rilasciamento dei muscoli addominali) si può introdurre un sottile catetere di Nélaton. L'urina del coniglio, ricchissima di fosfati e di carbonati, ordinariamente è torbida e chiarifica con effervescenza per aggiunta di acidi. Qualche volta è di un colorito giallo-rosso carico, di aspetto gelatinoso e filtra con grande difficoltà, pure non contenendo albumina. Per la ricerca chimica di quest'ultima sostanza mi sono servito ordinariamente della reazione con acido acetico e ferrocianuro potassico, dell'aggiunta di acido acetico a freddo all'urina diluita (nucleo-albumina o mucina) e dell'emisaturazione con solfato d'ammonio (siero-globulina).

Nel sedimento dell'urina del coniglio normale si vedono qualche volta, specialmente quando c'è oliguria, cilindri contenenti innumerevoli cristalli di carbonato di calcio.

Questi cristalli offrono l'aspetto di granulazioni grassose, che sono libere oppure contenute entro i suddetti cilindri più o meno lunghi e costituiti da una sostanza trasparente di consistenza mucosa. Tale sostanza è quella che impartisce talvolta all'urina dei conigli un aspetto gelatinoso e per lo più quando c'è oliguria. I cilindri suddetti hanno un diametro vario, ma non oltrepassano quello dei tubuli renali. Essi provengono evidentemente da questi tubuli di cui talvolta ripetono l'aspetto ondulato. Non hanno la consistenza e gli altri caratteri dei cilindri jalini, che si riscontrano nell'uomo sano o malato, ma li ricordano per molti caratteri. L'acido acetico li fa scomparire unitamente alle granulazioni che contengono. Da queste si possono ottenere con acido solforico numerosi cristalli di solfato di calcio (1). Nel giudicare della comparsa di veri cilindri jalini nell'urina dei conigli è necessario tenere presente il possibile scambio cogli elementi suddetti. In generale cilindri jalini si vedono quando c'è contemporaneamente albuminuria anche con poliuria, e non sono mai in gran numero.

Non riporto per esteso i risultati delle moltissime punture eseguite (80). Ne scelgo dodici fra esse, che serviranno come tipo. L'andamento di tutte le altre si aggira presso a poco intorno a queste, e mi ha servito per controllo e conferma dei risultati.

ESPERIENZA I. — *Glicosuria. - Poliuria. - Lieve albuminuria.*

Coniglio del peso di kg. 1.900. Urine normali. Diuresi media 300 cmc. circa nelle 24 ore. Puntura. Lieve sbalordimento iniziale, qualche scossa convulsiva a tutti e quattro gli arti, poi l' animale rimane immobile sulle quattro zampe. Un' ora e mezza dopo si ottengono 50 cmc. circa di urina contenente soltanto traccie di albumina.

L'animale cammina un poco stentatamente e tende a ruotare col corpo e con la testa verso sinistra. Dopo altre due ore si raccolgono altri 125 cmc. di urina contenente molto glicosio e poca albumina. Si apre l'addome. Una rilevante iperemia si osserva in tutti gli organi contenuti nella cavità addominale. I reni sono di colore rosso vivo. Si tolgono tagliando l'ilo e uccidendo così l'animale. Nulla di notevole nei visceri toracici. Ureteri, vescica, uretra di aspetto normale. Si seziona il cranio e si trova che la ferita interessa il IV ventricolo cerebrale appena al di sotto del tubercolo di Wenzel sinistro, avendo attraversato il cervelletto circa nel mezzo del verme superiore.

L'esame istologico dei reni, fissati in formalina e colorati con ematossilina-eosina, mostra un'iperemia intensa dell'organo nella parte corticale. Le cellule dei tubuli contorti riempiono quasi tutto il lume del tubulo e i loro margini liberi si mostrano irregolarmente frangiati.

ESPERIENZA II. — *Glicosuria. - Albuminuria.*

Coniglia robusta kg. 2.100. Urina normale. Dopo la puntura rimane immobile sdraiata sul fianco sinistro con respirazione accelerata e superficiale. Riflessi corneali conservati. L' animale è molto abbattuto. Dopo 3 ore si estraggono dalla vescica circa 50 cmc. di urina contenente il ½ $^0/_{00}$ circa di siero-albumina e molto glicosio. Durante la notte emette pochi cmc. di urina, che non viene esaminata. Il giorno seguente l'animale si è rialzato, cammina, ma tende a girare verso sinistra. È vivace e, se è eccitato, muove a scosse e con violenza gli arti.

Premendo la vescica si raccoglie urina giallo carica contenente pochissima albumina, non glicosio. Nel sedimento rari cilindri jalini e qualche leucocito. Si apre l'addome; i reni appariscono congesti. Nulla di rilevante a carico degli altri organi. Aperto il cranio si vede che la puntura, avendo attraversato il cervelletto quasi nel mezzo del verme superiore, un po' a sinistra, è caduta in mezzo ai tubercoli di Wenzel. Dal lato ventrale si vede una leggera suffusione sanguigna nel solco tra le due piramidi al loro punto di emergenza dal ponte.

L' esame istologico dei reni dà presso a poco gli stessi risultati che nella precedente esperienza. In questa e in parecchie altre, in cui si produsse il diabete transitorio, si vide che un' albuminuria per lo più leggera accompagna sempre la glicosuria e spessissimo la precede. E, mentre la glicosuria scomparisce, una lieve albuminuria rimane spesso per un certo tempo. Però, a meno che la puntura non abbia determinato estese paralisi e profonde alterazioni della nutrizione, che possono condurre a morte il coniglio in seconda giornata o anche più tardi, anche l'albuminuria cessa dopo qualche tempo e l'animale può rimettersi bene come ad esempio nell'esperienza seguente.

ESPERIENZA III. — *Glicosuria. - Lieve albuminuria.*

Coniglio, kg. 2.600. Tenuto in osservazione per varî giorni emette circa 400 cmc. di urina normale nelle 24 ore. Puntura.

L'urina raccolta un' ora e mezza dopo l'operazione contiene soltanto traccie di albumina. Dopo sei ore vi si rinviene glicosio e un po' più di albumina (siero-albumina). L'esame del sedimento mostra la presenza di rari cilindri jalini, granulosi, e scarsi globuli bianchi. L'urina emessa durante la notte successiva all'operazione non contiene zucchero, ma solo traccie di albumina.

L'urina raccolta il mattino successivo risultò normale.

Tenendo conto delle quantità esaminate si rileva che la diuresi non aumentò dopo la puntura. L'animale presentò, subito dopo, scosse convulsive e rotazione forzata della testa e del corpo verso destra e indietro. Più tardi si osservò un emiparesi sinistra e l'animale rimase parecchio tempo sdraiato su quel lato.

A poco a poco tali sintomi andarono migliorando e il mattino successivo l'animale camminava, sebbene un po' male, sulle quattro zampe, sempre piegando verso destra. Il padiglione dell'orecchio era abbassato. L'animale aveva mangiato come il solito abbondantemente prima dell'operazione e anche dopo.

Il mattino successivo pure mangiava, era abbastanza vivace e fu messo in libertà all'aria aperta.

Cinque giorni dopo venne tenuto in osservazione per 24 ore e si raccolsero 500 cmc. di urina normale. L'animale tendeva a girare sempre verso destra e l'orecchio sinistro era sempre abbassato. Fu ucciso altri dieci giorni dopo recidendo il midollo attraverso la membrana occipito-atlantoidea.

Il risultato della necroscopia fu il seguente: nulla a carico dei visceri del torace e dell'addome. Reni macroscopicamente normali.

La puntura ha attraversato il verme superiore del cervelletto quasi al suo margine destro e ha colpito il IV ventricolo in basso a destra in prossimità dell'origine del vago. Attraversando il bulbo la ferita si va facendo più mediana, riuscendo in corrispondenza del corpo trapezoide, sempre a destra. Si vedono residui di una lieve suffusione emorragica della pia madre. I reni esaminati microscopicamente risultarono normali in paragone di preparati di rene di coniglio intatto ucciso nell'istesso modo.

Riporto ora una serie di esperienze in cui non si produsse glicosuria, ma spesso albuminuria, in generale lieve.

Esperienza IV. — *Albuminuria. - Oliguria.*

Coniglio del peso di kg. 2.600. Urina normale. Diuresi media 400-500 cmc. Immediatamente dopo la puntura l'animale presenta forti scosse convulsive generali, poi rimane immobile con respiro frequentissimo, polso molto accelerato e intensa scialorrea. Nella pochissima urina che si raccoglie 2 - 4 - 6 ore dopo l'operazione si trova una discreta quantità di siero-albumina (un po' meno del mezzo $^{0}/_{00}$) e niente glicosio. Nel sedimento si vedono rari cilindri jalini e qualche leucocito.

Totale dell'urina, raccolta nelle 24 ore, 40 cmc., acida. Fecce normali. L'animale ha mangiato. Nelle ultime porzioni dell'urina esaminata 18-20 ore dopo la puntura l'albuminuria era già diminuita. L'animale viene ucciso, all'istesso modo del precedente, 24 ore dopo punto il IV ventricolo e persistendo l'oliguria. La sede della lesioneè molto vicina all'acquedotto del Silvio

Gli organi del torace e dell'addome non mostrano particolarità rilevanti.

L'esame istologico dei reni rivela alterazioni analoghe a quelle della prima esperienza, ma alquanto più intense. C'è anche una discreta iperemia della sostanza corticale, specialmente al dintorno dei glomeruli.

Esperienza V. — *Poliuria.*

Coniglio robusto : kg. 3. Media dell'urina di 24 ore: 400 cmc. circa, normale. Dopo la puntura cade sul fianco sinistro. Ha qualche scossa convulsiva, movimenti di maneggio con tutti e quattro gli arti e tendenza a spostarsi col corpo *in toto* verso sinistra. Mezz'ora circa dopo l'operazione comincia a urinare e a defecare. Grande poliuria. Non è possibile calcolare la quantità dell'urina perchè parecchia va perduta. L'urina è pallidissima, senza sedimento,

e non contiene glicosio nè albumina. Dopo circa altre due ore si estraggono della vescica colla premitura altri 150 cmc. di urina normale. L'animale si è rialzato e non rifiuta cibo. Viene ucciso nel solito modo. I reni e gli altri organi dell'addome sono un poco congesti. La puntura ha attraversato il cervelletto in corrispondenza del margine sinistro del verme superiore ed ha interessato il IV ventricolo nel suo mezzo, al centro di una linea che unisca il margine posteriore dei tubercoli di Wenzel.

Dal lato ventrale si vede appena una minima traccia della lesione in mezzo alle piramidi verso la loro estremità superiore. All'esame istologico i reni presentano le solite alterazioni a carico dei tubuli contorti e delle anse di Henle. La sostanza corticale è fortemente congesta. I glomeruli appariscono distesi e iperemici: in qualche punto del preparato riempiono tutta la cavità capsulare: in altri punti invece la capsula stessa si mostra dilatata.

Esperienza VI. — *Albuminuria.*

Coniglio, kg. 2.100. Urina normale, media giornaliera poco più di 300 cmc. Puntura. Cominciano forti e rapidi movimenti di rotazione di tutto il corpo sul suo asse longitudinale da destra a sinistra, violentemente. La testa è fortemente tirata indietro. Salivazione abbondante, respirazione frequente, ritmo cardiaco regolare, ma accelerato. Dopo 8-10 minuti subentra un po' di calma. Dopo circa mezz'ora l'animale tenta di reggersi in piedi e cammina stentatamente girando verso destra. Rotazione del bulbo dell'occhio destro all'esterno e in alto. Urina delle prime 24 ore: 125 cmc., acida, contenente albumina, un po' meno del ½ per mille, non glicosio. L'esame del sedimento dà il solito reperto. L'animale ha mangiato un poco. Fecce normali.

Urina raccolta nel 2° giorno: 30 cmc. contenente sempre albumina, ma in quantità minore che nell'analisi precedente. L'animale è abbastanza vivace e mangia.

Nel 3° giorno anuria completa. Non si estrae affatto urina neanche col catetere. Nulla di straordinario si rileva però nello stato generale del coniglio.

Nel 4° giorno, urina 400 cmc., leggermente alcalina. Intorbida sempre per aggiunta di acido acetico e ferracianuro potassico. Nel sedimento si riscontrano soltanto rarissimi cilindri jalini. L'animale è sempre molto vivace e mangia, ma la testa è sempre voltata verso destra. Viene ucciso. Macroscopicamente nulla nei visceri del torace e dell'addome. All'esame dell'encefalo si vede che la puntura ha colpito la fossa romboidale nella parte più alta verso destra in vicinanza dei tubercoli quadrigemini ed ha attraversato il bulbo obliquamente verso sinistra e indietro andando a cadere presso la piramide sinistra. All'esame microscopico dei reni si trovano le solite alterazioni specialmente a carico dei tubuli contorti.

Esperienza VII. — *Oliguria. - Albuminuria.*

Coniglio robusto, kg. 2.900. Urina normale. Media della diuresi giornaliera circa 400 cmc. Puntura. Dopo un lieve sbalordimento iniziale, cammina in avanti dapprima con grande circospezione, poi subito più rapidamente. La testa è voltata verso destra e i movimenti del treno posteriore sono poco spediti. Del resto è abbastanza vivace. L'operazione è stata eseguita alle 9 del mattino. Fino alla sera alle 18 l'animale non emette urina, sebbene abbia mangiato abbastanza anche dopo la puntura. Durante tutta la notte fino alle 9 del mattino successivo, si raccolgono appena 35 cmc. di urina giallo carica, acida, che dà un lieve precipitato di sieroalbumina e non contiene glicosio. Nel sedimento si notano cilindri jalini e granulosi, qualche raro leucocito.

Nelle successive 24 ore, l'animale emette 400 cmc. circa di urina alcalina, che risulta normale. Le condizioni generali sono ottime. Altre analisi di urine

praticate nei giorni successivi dànno sempre lo stesso risultato. Viene sacrificato otto giorni dopo, non presentando alcun segno della sofferta lesione. Alla necroscopia nulla di notevole. La puntura ha attraversato il cervelletto al margine destro del verme superiore e ha interessato il IV ventricolo fra il tubercolo di Wenzel destro e il margine interno del corpo olivare dell'istesso lato. Si nota che la lesione è stata lieve e si riconosce appena. Nulla si vede dal lato ventrale. All'esame istologico dei reni, nulla di notevole.

ESPERIENZA VIII. — *Oliguria. - Albuminuria. - Emazie nel sedimento.*

Coniglio, kg. 2.900. Urina normale. Appena punto cade sul fianco sinistro, ha qualche scossa convulsiva e presenta forti movimenti di lateralità dei bulbi oculari; a scosse, verso sinistra. Rimane poi immobile con respirazione e polso molto frequenti. Dopo due ore circa si ottengono, premendo la vescica, 40 cmc. circa di urina, che dà un leggero precipitato di albumina e non contiene glicosio. All'esame del sedimento nulla di notevole. L'animale non emette più urina durante la giornata. La sera si ottengono 25 cmc. di urina bastantemente limpida, acida. Sebbene sia sempre sdraiato sul fianco sinistro, il coniglio trovasi in migliori condizioni di ieri. Tenta di rialzarsi, e in questi tentativi muove tutti e quattro gli arti, ma non riesce a tenersi in piedi. Ha mangiato. L'urina estratta dà intorbidamento con acido acetico e ferrocianuro potassico.

Il sedimento molto scarso è costituito prevalentemente da cilindri jalini, qualche cilindro granuloso, globuli bianchi, epiteli vescicali e qualche raro eritrocito. Durante la notte l'animale emette solo pochi cmc. di urina.

Il mattino seguente nel toglierlo dalla gabbia emette circa 140 cmc. di urina chiara, che intorbida sempre coi reattivi per l'albumina. Le condizioni generali sono molto migliorate e l'animale cammina sebbene stentatamente. Viene ucciso. Gli organi del torace sono di aspetto normale I reni sono leggermente congesti. Null'altro di notevole. La puntura è caduta ½ millimetro circa al disotto del tubercolo di Wenzel sinistro. Al lato ventrale si vede una lieve suffusione emorragica in corrispondenza della piramide sinistra. L'esame microscopico delle sezioni di rene mostra le solite alterazioni a carico dei tubuli contorti e delle anse di Henle, e una congestione spiccata di tutta la sostanza corticale.

ESPERIENZA IX. — *Leggera albuminuria.*

Grosso coniglio: kg. 3.100. Urina circa 400-500 mc. nelle 24 ore, normale. Dopo la puntura forti convulsioni generali, poi cade sul fianco destro. Se tenta di rialzarsi cade quasi sempre dall'istesso lato, ma anche indietro e qualche volta anche a sinistra. La testa è fortemente estesa. Respirazione frequente. Battito cardiaco accelerato. Dopo un'ora l'animale si rialza e tende a cadere a sinistra tenendo la testa vòlta da quella parte.

Il mattino del giorno successivo si vede che l'animale cammina abbastanza bene, quantunque un po' atassico. Il padiglione dell'orecchio destro è pendente. Urina di 24 ore raccolta sistematicamente premendo ogni tanto la vescica: 210 cmc. Tenendo conto del fatto che il coniglio ha mangiato meno, la diuresi non si può dire diminuita. L'urina ha una consistenza gelatinosa ed è debolmente acida. Intorbidamento e scarso precipitato dopo un certo tempo per siero-albumina. Non glicosio. Nulla di notevole nel sedimento.

Nelle successive 24 ore si hanno 280 cmc. circa di urina, alcalina, priva di glicosio, con traccie di albumina.

Nelle 24 ore seguenti 370 cmc. di urina alcalina sempre con traccie di albumina. Si toglie l'animale dalla gabbia lasciandolo libero all'aria aperta.

Dopo altri due giorni si riscontra che l'urina è normale. L'animale sta bene, mangia, corre, soltanto ha l'orecchio destro pendente e pare che prevalentemente tenda a girare a destra nel correre.

Dopo dieci giorni nulla si rivela di anormale nell'andatura e nell'urina: solo il padiglione dell'orecchio è sempre abbassato. Viene ucciso. Alla necroscopia nulla di anormale.

La puntura si vede appena ed ha interessato il tubercolo di Wenzel sinistro. In altri casi simili, con o senza glicosuria, i conigli sono sopravvissuti in buone condizioni, tanto da potere essere adibiti per nuove esperienze. Soltanto si vide spesso che i movimenti di maneggio sono persistiti anche 1-3 mesi (lesione del peduncolo cerebellare medio?).

ESPERIENZA X. — *Albuminuria. - Poliuria.*

Coniglio robusto, kg. 3.200. Urina normale. Puntura. Grandi movimenti di torsione della testa indietro e a destra, i bulbi oculari sono pure rotati a

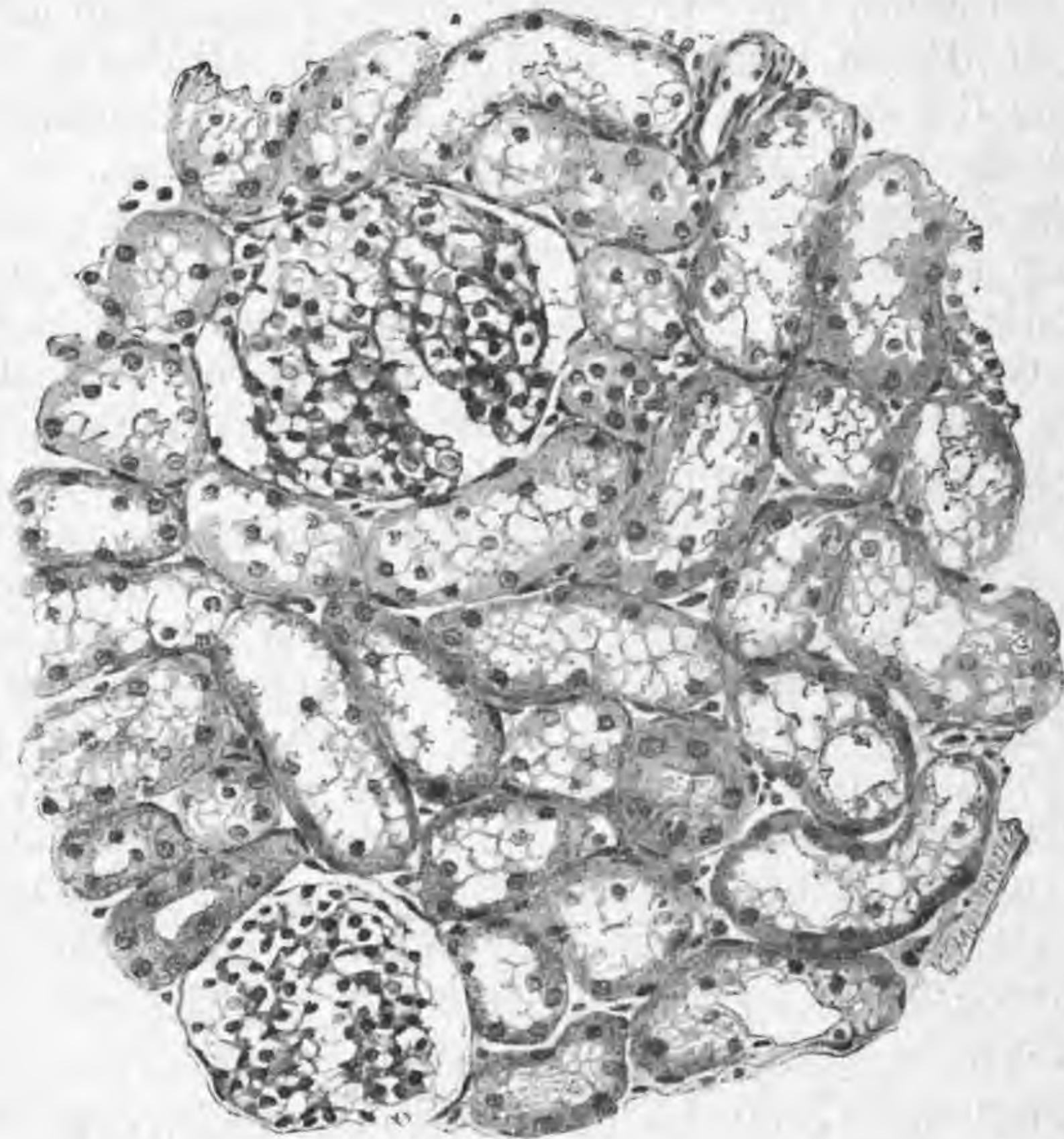



FIG. 1ª — Alterazioni della sostanza corticale del rene dopo le punture del IV ventricolo cerebrale. Iperemia. Reticolo a larghe maglie nei tubuli contorti. Preparato fissato con formalina e colorato con ematossilina-eosina. — Zeiss. obb. 7, oc. 4

destra in alto e con scosse ritmiche. Grande agitazione, respirazione frequente, battito cardiaco forte e accelerato. Dopo un'ora (la vescica era stata come al solito precedentemente vuotata) si ottengono 130 cmc. di urina pallida, chiara, leggermente acida, senza glicosio, ma con albumina: circa l'1 $^0/_{00}$. Nello scarsissimo sedimento si trova qualche cilindro jalino. Si sacrifica rapidamente. I reni appariscono fortemente iperemici. Ureteri, vescica, uretra normali. Null'altro al reperto necroscopico. La puntura è caduta sul verme superiore un po' a destra della linea mediana ed ha ferito la fossa romboidale un poco in avanti del tubercolo acustico destro. Ventralmente la ferita si dirige verso la linea mediana e termina in corrispondenza della piramide di destra, che è lesa nel punto di emergenza dal ponte (solcobulboprotuberanziale).

L'esame microscopico dei reni mostra una forte iperemia della sostanza corticale nella quale si vedono qua e là infiltrazioni emorragiche puntiformi. I glomeruli sono distesi e ricchi di sangue. L'epitelio dei tubuli contorti e delle anse di Henle, specialmente nella porzione ascendente, non ha limiti netti verso il lume del tubo, dove si vede un tenue reticolato a larghissime maglie.

In questa ed in altre esperienze analoghe si vide che le alterazioni dei reni sono tanto più manifeste, quanto più l'animale è stato sacrificato presto dopo la puntura. Allora specialmente il reticolato è ben visibile (fig. 1ª). I glomeruli sono distesi e iperemici. Qualche volta si riscontrarono le suddette piccole emorragie interstiziali nella sostanza corticale, ma di rado accompagnate dalla comparsa di globuli rossi nel sedimento urinario. Tali fatti sono stati osservati anche quando accanto all'albuminuria c'era glicosuria, come nelle due esperienze seguenti.

ESPERIENZA XI. — *Glicosuria. - Albuminuria. - Emazie nel sedimento.*

Coniglio, kg. 2.600. Urina normale. Puntura. Movimenti di rotazione del corpo verso destra, scosse convulsive, ammiccamento palpebrale, respirazione frequente. Un'ora dopo l'urina contiene molto glicosio, circa il ½ °/₀₀ di sieroal-

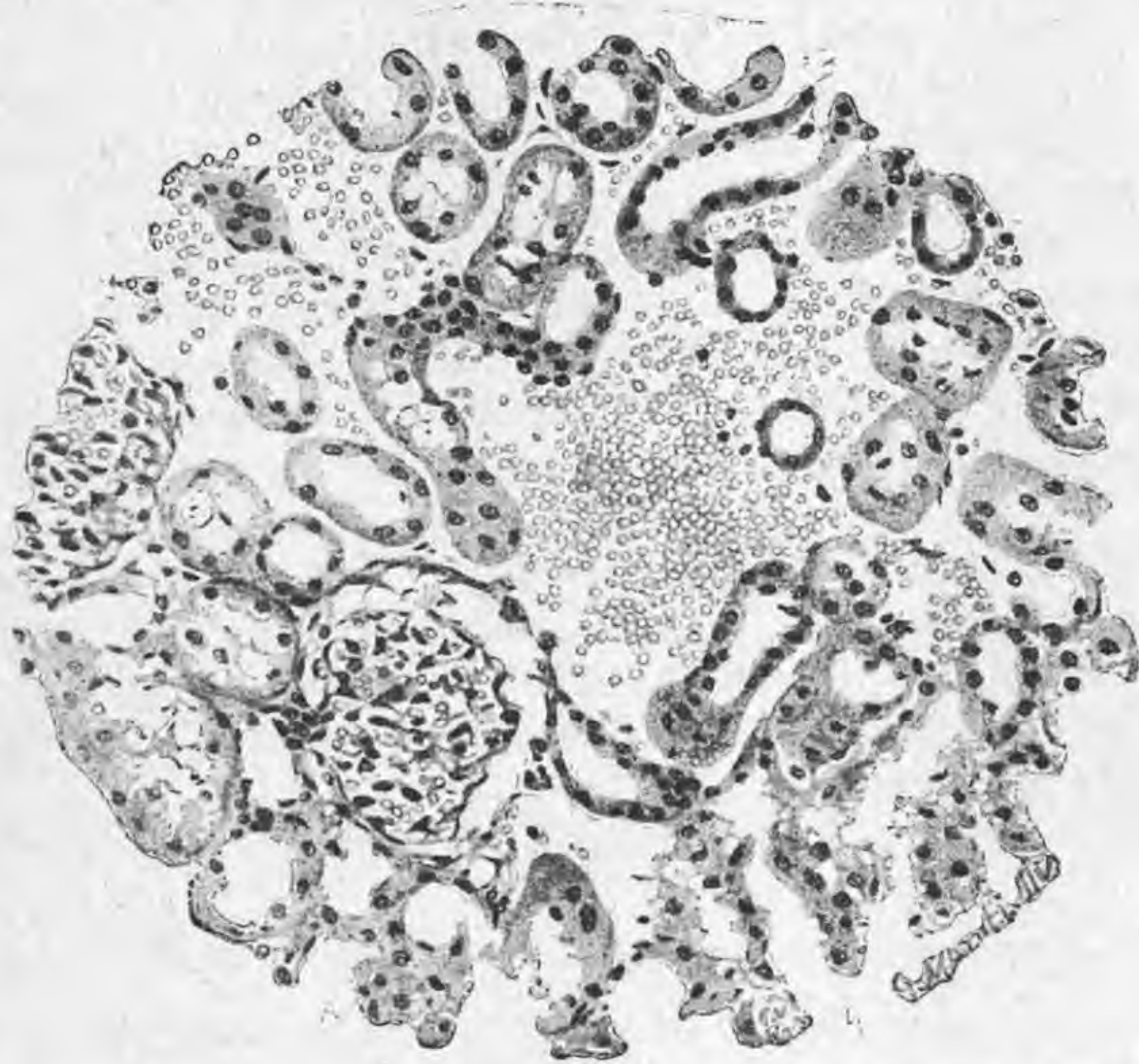



FIG. 2ª — Alterazioni quasi identiche nei tubuli contorti e nelle anse di Henle, dopo la puntura. Forte iperemia. Emorragie in vicinanza dei glomeruli. Preparato fissato e colorato come il precedente. — Koristka, obb. 7, oc. 2.

bumina, scarsi cilindri jalini e globuli rossi scarsissimi, qualche leucocito, epitelî dello strato superficiale della vescica. Otto ore dopo si estraggono circa 40 cmc. di urina, che non contiene più glicosio o solo in traccie minime, ma intorbida sempre per aggiunta di acido acetico o ferrocianuro potassico.

Il mattino successivo si vede che l'animale ha mangiato ed è vivacissimo. Ha emesso durante la notte 150 cmc. di urina. Cammina bene, soltanto trascina un poco il treno posteriore. Fecce d'aspetto normale. Si fa urinare e si ottengono altri 75 cmc. di urina rossiccia, acida, senza glicosio, ma con albumina. Nel sedimento si vede sempre qualche cilindro jalino e qualche rarissimo elemento del sangue. Epitelî vescicali in minore quantità. Viene ucciso nel solito modo. Organi del torace normali. I reni appariscono moderatamente congesti. Vengono tolti. La vescica urinaria presenta una lieve iperemia verso il trigono e sullo sbocco degli ureteri. Il coniglio non era stato siringato. Nulla a carico degli altri organi dell'addome. Aperta la scatola cranica, si vede che la puntura ha leso posteriormente il margine destro del verme ed ha colpito il tubercolo di Wenzel destro, in corrispondenza del quale si vede una

chiazza emorragica, che si diffonde un poco indietro verso la lamina cinerea. L'estremo ventrale della puntura si trova sul margine destro del fascio piramidale di destra, in corrispondenza del corpo trapezoide, un po' indietro di una linea trasversale, che divida questo in due metà.

L'esame istologico di parecchi preparati mostra le solite alterazioni delle cellule dei tubuli contorti e delle anse di Henle. Il reticolo e larghissime maglie è qui evidentissimo. I glomeruli sono distesi,i peremici e riempiono tutta la cavità capsulare. (La figura 1ª è stata fatta su uno di questi preparati).

ESPERIENZA XII. — *Albuminuria e glicosuria lievi. - Emazie nel sedimento.*

Coniglia, kg. 2.450. Urina normale. Puntura. Non convulsioni. Tendenza a girare col corpo verso destra. Paresi degli arti, specialmente posteriori. Respirazione frequente. Battito cardiaco forte e accelerato. Un'ora dopo si raccolgono 100 cmc. di urina con deposito costituito di globuli bianchi, qualche globulo rosso, cilindri jalini e qualche rara cellula renale. L'urina filtrata intorbida per aggiunta di acido acetico e ferrocianuro potassico. Dopo un'altra ora e mezza, compariscono nell'urina estratta anche piccole quantità di glicosio. Il sedimento presenta gli stessi caratteri.

Ucciso l'animale, si trovano i reni congesti. Nulla a carico degli altri organi. La puntura è caduta nel mezzo del verme superiore ed ha ferito il tubercolo acustico destro, in corrispondenza del quale si vede una piccola infiltrazione emorragica, che si estende in senso trasversale fino alla linea mediana. Ventralmente la puntura si trova nel punto identico dell'esperienza precedente.

I preparati di rene mostrano alterazioni un po' meno marcate di quelle della precedente osservazione a carico dei tubuli e delle anse di Henle. La iperemia è più intensa e si vedono infiltrazioni emorragiche puntiformi nella sostanza corticale. I glomeruli sono iperemici e distesi. (La fig. 2ª è stata fatta su uno di questi preparati).

(Continua).

Errata-corrige. — Nel lavoro del dott. Breccia « *Lesioni epatiche sperimentali di origine splenica* », pubblicato nel fasc. 3 di questa sezione, è detto, a pag. 119, linea 23: « *elementi nuovi di degenerazione* »; deve dirsi invece: « *di rigenerazione* ».

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVI. Roma, maggio 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretta dal prof. V. PATELLA

Sindromi tossiche ed esponenti urinari non dializzabili

(Sul comportamento del contenuto non dializzabile delle urine, nell'uremia, nella nefrite in rapporto alle differenti diete [carnea e lattea], ed in un caso di peritonite da perforazione).

S. MANCINI, docente ed aiuto.

Nonostante che alcuni autori attratti dall'importanza dell'argomento si siano occupati della presenza, natura, quantità e tossicità del contenuto non dializzabile nelle urine normali e patologiche; allo stato attuale della scienza non possediamo ancora una ricca bibliografia in proposito.

La controversa e dibattuta questione sulla *presenza* e *natura* delle sostanze proteiche nelle urine normali, sostenuta precipuamente da Senator, Posner e Plosz (1), trovò nel lavoro complesso di K. A. H. Mörner (2) un notevole contributo ed una soluzione quasi completa.

(1) Vedi la Monografia del Mörner.

(2) K. A. H. Mörner. *Untersuchungen über die Proteinstoffe und die eiweissfällenden Substanzen des normalen Menschenharns.* Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**, 332.

Mörner in base a numerose ed accurate ricerche, potè stabilire che abitualmente le urine contengono una piccola quantità di una sostanza *mucoide* che partecipa prevalentemente alla formazione della cosidetta nubecola, inoltre, un acido *nucleinico*, l'acido *condroitinico-solforico*, ed infine una scarsa quantità di albumina da ascriversi forse esclusivamente alla *siero-albumina*.

Tali sostanze, compresi gli eventuali fermenti, furono dal Mörner incluse nella denominazione di corpi non dializzabili delle urine normali.

M.de Eliacheff (1) in un lavoro condotto sotto la direzione di Gautier e di Laborde, antecedente alla monografia di Mörner, a differenza di questo, si occupò della *quantità* e *tossicità* delle sostanze non dializzabili nelle urine di individui normali e febbricitanti.

M.de Eliacheff concentrando asetticamente (con acido prussico) nel vuoto grandi quantità di urine prive di albumina (nel senso clinico), dializzava il concentrato, ed essiccando il residuo non dializzato lo pesava.

42 litri di urine dettero con questo trattamento gm. 5.8 di sostanza secca non dializzabile, corrispondente cioè a gm. 0.138 per litro e a gm. 0.193 nelle urine delle 24 ore.

Il residuo non dializzabile essiccato nel vuoto si presentava sotto forma di una polvere amorfa, bruna, solubilissima in acqua, poco solubile in alcool ed etere, a reazione fortemente acida. La soluzione di questo riduceva il cloruro d'oro. il cloruro di platino, il cloruro di mercurio, ed il nitrato di argento, mentre negativa mostravasi l'azione riducente sull'ossido di rame in soluzione alcalina. Con acido tannico dava un cospicuo precipitato.

Tale polvere conteneva traccie di cenere, ed analizzata presentava la seguente composizione :

C = 60.75 % H = 9.37 % N = 10.94 %
O = 12.54 % P = 3.00 % S = 3.40 %

Con lo stesso procedimento M. de Eliacheff determinò la quantità di residuo non dializzabile contenuto nelle urine di due tubercolosi avanti e dopo l'iniezione di tubercolina, osservando che mentre prima dell'iniezione le urine contenevano gm. 0.130 di sostanze non dializzabili, dopo l'iniezione e nel periodo di accensione della febbre il tasso saliva a gm. 0.234 e l'analisi dette il seguente risultato :

C = 55.59 % H = 8.26 % N = 13.88 %
O = 15.87 % P = 3.00 % S = 3.40 %

(1) P. Eliacheff. *Contribution à l'étude des matières extractives non dialisables des urines.* Mémoires de la Société de Biologie 3. 1891, p. 71.

M.[de] Eliacheff ricercò inoltre il potere tossico delle sostanze non dializzabili nelle urine normali ed in quelle dei febbricitanti, constatando che mentre gm. 0.025 del prodotto ottenuto da urine normali, uccidono per via endovenosa un coniglio del peso di gm. 2200, solamente gm. 0.010 del prodotto ottenuto da urine di febbricitanti sono sufficienti per ottenere il medesimo effetto.

I segni d'intossicazione del coniglio, erano rappresentati da tremore, convulsioni, sonnolenza, midriasi, asfissia.

Da tali esperienze risultava chiaro il differente modo di comportarsi delle sostanze non dializzabili, sia per quantità che per tossicità nelle urine normali ed in quelle dei febbricitanti; il che lasciava giustamente arguire, *a priori*, come in molte affezioni morbose fosse possibile riscontrare un aumento notevole degli elementi non dializzabili presenti nelle urine normali, ed eventualmente anche la comparsa di qualche altra sostanza non dializzabile, prodotto intermediario ed anomalo nel metabolismo, inerente ai varî processi morbosi in genere e specialmente a disturbi del ricambio materiale.

Il potere tossico del residuo non dializzabile fu confermato dalle ulteriori esperienze di Roger (1), che attribuì a questo anche un'azione ipotermizzante: e più tardi da quelle del Benedicenti (2) che lo trovò aumentato nelle urine di soldati sottoposti a marcie faticose e ripetute.

E. Salkowski (3), ignaro delle ricerche e dei risultati ottenuti da M.[de] Eliacheff e da Mörner, analizzando le sostanze azotate delle urine precipitabili con alcool assoluto, alle quali dette il nome di *azoto colloidale*, constatò come queste presentassero intensiva la reazione di Molisch, e previa scissione con acido cloridrico riducessero la soluzione di Fehling.

Non riuscì però a ben definire tali sostanze, emettendo semplicemente come ipotesi la propria convinzione, che si trattasse cioè di vari elementi azotati compreso forse anche l'acido *condroitinico-solforico*. Egli dosò l'azoto colloidale in qualche urina patologica, trovandolo aumentato in alcuni casi di carcinoma gastrico, ed in maniera accentuatissima in un caso di atrofia giallo-acuta del fegato.

Tale dosaggio fu da me praticato su vasta scala (4) in numerose e sva-

(1) ROGER. *Application de la dyalise à l'étude de la toxicité urinarie.* Comptes-Rendus de la Soc. de Biologie. T. 1-10, 1894, pag. 501.

(2) A. BENEDICENTI. *Quelques examens d'urines de militaires après une marche.* Arch. ital. de Biologie. Tom. 27, fasc. III, pag. 34.

(3) E. SALKOWSKI *Zur Kenntniss der alkoholunlöslichen bzw. kolloidalen Stickstoff-substanzen im Harn.* Berl. Klin. Wochenschr., 42, 1582 ff. (1905).

(4) S. MANCINI. *Su di un nuovo segno per la diagnosi d'insufficienza epatica. Contributo allo studio dell'azoto colloidale nelle urine normali e patologiche.* Archivio di farmac. sperimen. e scien. aff., anno V, vol. V.

riate affezioni morbose, con il risultato di un aumento considerevole del tasso di azoto colloidale oltre che nella febbre, precipuamente nelle lesioni parenchimali del fegato.

Abderhalden e Pregl (1) isolarono da estratti alcoolici di urine, una certa quantità di sostanze prive di monoaminoacidi liberi, e che mediante scissione idrolitica dettero traccie di leucina, acido benzoico, alanina e fenilalanina.

Recentemente nel laboratorio di Hofmeister con un lavoro di K. Sasaki (2) si sono iniziate serie importanti di ricerche su questo argomento.

K. Sasaki ha proposto ed elaborato un nuovo metodo di dialisi per la determinazione quantitativa delle sostanze non dializzabili delle urine, che è raccomandabile e preferibile a quello escogitato da M.de Eliacheff, per rapidità, semplicità ed esattezza.

Dalla tabella di Sasaki la cifra normale di contenuto non dializzabile in urine normali oscilla da gm. 0.218 a gm. 0.68.

Pons (3) si è occupato d'altro canto di un metodo per il dosaggio dell'*acido condroitinico-solforico* studiando le varie modalità nella eliminazione di questo.

Savaré (4) in una pregevole monografia sul contenuto non dializzabile delle urine di donne gravide in condizioni normali e patologiche, dimostra di avere ottenuto un tasso normale nelle urine di donne gravide, mentre questo appare aumentato nelle nefriti e prevalentemente in maniera accentuata nella eclampsia.

Nelle urine di nefritici egli ottenne in media gm. 0.75 nelle 24 ore, mentre nelle urine di eclamptiche la quantità oscillò da gm. 3.23 a gm. 6.37 nelle 24 ore.

Savaré dimostrò inoltre che la sostanza non dializzabile dell'urina eclamptica esplica, in contrapposto a quello dell'urina normale, una spiccata azione tossica.

Le indagini ancora inedite di Holweg (5) riguardano in special modo un aumento considerevolissimo di contenuto non dializzabile nelle urine di polmonitici ed in grado minore anche in quelle di pleuritici: tale aumentata eliminazione è forse in rapporto con l'assorbimento degli essudati.

---

(1) ABDERHALDEN e PREGL. *Ueber einen im normalen menschlichen Harn vorkommenden schwer dialysierbaren Eiweissabkömmling*. Zeitschr. f. physiol. Chem., 46, 19.

(2) K. SASAKI. *Bestimmung der nicht dialysablen Stoffe des Harns*. Hofmeister's Beiträge zur Chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 8-11 Heft. S. 387.

(3) CH. PONS. *Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung der Chondroitinschwefelsäure*. Hofmeister's Beiträge zur Chem. Physiol. und. Pathol. IX Bd. 8-11 Heft. S. 393.

(4) M. SAVARÉ. *Der Gehalt des Frauenharns an adialysablen Stoffen unter normalen und pathologischen Verhältnissen*. Hofmeister's Beiträge zur Chem. Physiol. und Pathol. IX Bd. 8-11 Heft. S. 401.

(5) Debbo alla squisita gentilezza del prof. Hofmeister, nel laboratorio del quale Holweg condusse a termine le sue ricerche, i succitati dettagli bibliografici.

***

Non risultando dai precedenti lavori un cenno all'uremia, non ho creduto privo di un certo interesse occuparmi di tale questione, studiando il comportamento delle sostanze non dializzabili nelle urine di uremici a sintomatologia varia.

L'azzardo della clinica mi permise inoltre di estendere queste ricerche in un caso di peritonite da perforazione consecutiva ad ulcera tifica, che dette un reperto interessantissimo motivando una questione di patogenesi non priva d'importanza.

A contributo di tale questione studiai anche il modo di comportarsi dell'alimentazione (carnea e lattea) sul tasso di sostanze non dializzabili nelle urine dei nefritici.

METODO.

Mi sono attenuto per la tecnica esattamente al metodo di K. Sasaki, che ha sostituito ai tubi di pergamena la membrana trasparente che tappezza gli internodi delle canne palustri (*Phragmitis communis*) di già da lungo tempo, per consiglio di P. Philipson, usate in batteriologia.

Tale membrana è priva di pori e permette una completa dialisi nel lasso di 24-36 ore. Varî segmenti di questi tubi riuniti per mezzo di corti tubetti di vetro, vanno a costituire un budello che legato all'estremità superiore con un imbutino di vetro e all'estremità inferiore con tubetto ermeticamente tappato da un turacciolo di sughero, rappresenta il semplice e perfetto apparecchio di dialisi, adoperato nelle mie esperienze.

Terminata la dialisi il liquido contenuto nel tubo dializzatore veniva essiccato a temperatura non molto elevata (50°) e quindi al vuoto fino a peso costante.

I risultati ottenuti per ogni urina rappresentano la media di residuo non dializzato, ottenuto da tre eguali quantità di urine, poste contemporaneamente in tre tubi dializzatori.

La dealbuminizzazione che dovetti praticare in tutte le mie esperienze fu eseguita mescolando una determinata quantità di urina a reazione acida con due volumi di alcool a 95° e con qualche centimetro cubico di una soluzione all'1 % di fosfato acido di potassio. Il tutto veniva posto a bagnomaria per qualche ora, quindi filtrato; ed il filtrato concentrato al vuoto, veniva ridotto a piccolo volume.

Contenuto non dializzabile nelle urine d'individui colpiti da uremia.

Numero delle ricerche	Diagnosi	Quantità delle urine delle 24 ore — cmc.	Quantità delle urine dializzate — cmc.	Residuo delle sostanze non dializzate — gr.	Residuo delle sostanze non dializzate	
					per litro — gr.	nelle 24 ore — gr.
1	Uremia acuta	1300	20	0.0360	1.80	2.34
2	Uremia acuta	1500	20	0.0410	2.05	3.07
3	Uremia acuta	1200	20	0.0428	2.14	2.56
4	Uremia cronica	2500	20	0.0084	0.42	1.05
5	Uremia cronica	2600	20	0.0070	0.35	0.91

Storie e rilievi clinici.

RICERCA I. CASO I. — B... D..., di anni 63, colono, di Siena.

Diagnosi clinica. — Uremia acuta da nefrite acuta.

L'infermo viene passato in clinica medica, dalla clinica dermosifilopatica ove era stato ricoverato 20 giorni prima, per una dermatite esfoliativa di natura tossica.

Dall'esame obbiettivo praticato al suo ingresso nella clinica, risultarono come fatti più salienti i seguenti sintomi: stato della nutrizione scarso, la cute povera di pannicolo adiposo si solleva in larghe pieghe e presenta in corrispondenza degli arti superiori ed inferiori una desquamazione foliacea, mentre nel dorso persiste ancora l'eritema scarlattiniforme.

Notasi un leggiero grado di enfisema polmonare, ed un lieve aumento dei diametri del cuore, con toni netti su tutti i focolai e con rinforzo del 2° tono precipuamente sul focolaio di ascoltazione dell'aorta. Non si percepisce il rumore di galoppo.

Le arterie periferiche appaiono rigide; il polso è regolare, ineguale, frequente, 100 P. al minuto; la pressione sanguigna misurata con lo sfigmomanometro di Riva-Rocci è di 190 mm. di mercurio.

L'esame delle urine dette il seguente reperto: Quantità 1500 cmc. Densità 1018. Reazione acida. Albumina presente gm. 10 $^0/_{00}$. Glucosio assente Pigmento ematico presente. Pigmenti biliari assenti. Urobilina normale. Indacano presente. Azoto ureico gm. 5.25 e azoto totale gm. 7.60 nella quantità delle 24 ore. L'esame del sedimento mostrò numerose emazie e leucociti, cilindri granulosi e ialini, qualche epitelio renale.

Alvo stittico. Negativo l'esame degli altri apparati.

Diari. — Durante la breve degenza in clinica medica, che fu di 5 giorni presentò oltre la sintomatologia descritta i seguenti disturbi: Due giorni dopo l'ingresso in clinica, l'infermo cominciò a presentare un poco di obnubilamento nel sensorio ed un leggiero stato subdelirante. Fu notata saltuariamente un poco di difficoltà nella loquela, ma tale disartria fu lieve e transitoria. Due giorni appresso, senza perdita assoluta della coscienza venne colpito da accessi convulsivi rappresentati da spasmi clonici nel dominio dei due facciali e di tutti e quattro gli arti, con prevalenza del fenomeno a destra. Le convulsioni si ripetevano ad accessi con brevi periodi intervallari di quiete, cessando con la somministrazione di narcotici. La crisi convulsiva si protrasse per circa 48 ore.

Il malato morì in coma un giorno dopo a casa propria, trasportatovi negli ultimi momenti per volontà dei parenti.

Nel periodo degli accessi convulsivi, furone raccolte mediante cateterismo le urine delle 24 ore ed in esse fu praticato un esame completo, compresa la ricerca delle sostanze non dializzabili.

I risultati dell'esame delle urine dette un reperto presso a poco identico al precedente.

Negli ultimi due giorni di degenza in clinica, la pressione sanguigna misurata durante il periodo di riposo oscillò tra 120 e 130 mm. Non vi fu mai febbre.

RICERCA II. CASO II. — A... A..., di anni 20, contadina, di Siena.

Diagnosi anatomo-patologica. — Rene retratto duro rosso.

La malata entra in clinica li 16 aprile 1908 e muore li 18 dello stesso mese.

Dall'anamnesi remota risulta che la giovanetta 6 anni or sono ammalò di scarlattina complicatasi di nefrite parenchimatosa, per la quale affezione fu curata ripetutamente all'ospedale. Nonostante che dai medici non fosse dichiarata mai guarita, pur tuttavia in questi ultimi tre anni, al dire dei parenti dell'inferma, non ebbe altri disturbi che un poco di cefalea intermittente ed una facile esauribilità, tali però da permetterle di attendere a leggieri lavori domestici.

Per ciò che riguarda l'anamnesi prossima la famiglia della fanciulla narra che da vario tempo la cefalea e la debolezza si erano rese più frequenti, accompagnate da inappetenza, e talvolta da vomito manifestantesi tanto a digiuno che dopo l'ingestione di cibo. Un accesso convulsivo con perdita della coscienza allarmò la famiglia che si decise di portarla all'ospedale.

Esame obbiettivo. — L'inferma è assopita, lamentandosi fortemente di cefalea e di vertigini, ma risponde esattamente alle domande che le si rivolgono.

Di costituzione scheletrica regolare, masse muscolari bene sviluppate, adipe sottocutaneo abbondante. Temperatura 36°.8. Negativo l'esame dei nervi cranici, eccetto una spiccata miosi ed un leggiero pallore delle due papille all'esame oftalmoscopico. Nulla degno di nota all'esame del collo, e dell'apparato respiratorio.

Per ciò che riguarda l'apparecchio circolatorio all'esame risultarono i seguenti dati: *cuore*: aumento del diametro obbliquo, rumore di galoppo, rinforzo del 2° tono sul focolaio dell'aorta; *vasi*: polso regolare, uguale, raro, 62 P. al minuto, la pressione sanguigna è di 160 mm.

Nulla degno di rilievo per gli altri apparati, fatta esclusione di quello uropoietico.

L'esame delle urine dette la presenza di albumina 2 $^0/_{00}$ ed al sedimento furono osservati numerosi cilindri, jalini e granulosi.

Diari. — Il primo giorno di degenza in clinica non presentò altro fenomeno. La mattina dopo senza stato prodromico ed aura annunziatrice, l'inferma viene presa da una crisi convulsiva generalizzata per la durata di venti minuti circa, accompagnata da perdita della coscienza, cianosi in viso, e perdita delle urine. Nella giornata rimase alquanto assopita, ma non comatosa, deglutendo abbastanza bene il latte somministratole. Il giorno appresso alle ore 11 le convulsioni si ripeterono con maggiore intensità, e per maggiore durata, da poter affermare che la malata caduta in un vero stato convulsivo morì sotto un accesso la sera alle ore 19. Furono potute raccogliere tutte le urine delle 24 ore nella quantità di 1500 cmc., ed in esse ricercate le sostanze non dializzabili. La pressione sanguigna misurata un'ora dopo il primo accesso convulsivo dette la cifra di 120 mm. di mercurio.

Fu praticata la puntura lombare. All'esame del liquido cefalo-rachideo non risultò nulla di rilievo.

Ricerca III. Caso III. — E... A..., di anni 37, cantante di operette, di Firenze.

Diagnosi anatomo-patologica — Rene retratto duro rosso. Stenosi della polmonare da endocardite pregressa.

La malata entra in clinica i primi di agosto 1908 e muore l' 1 settembre. Dall'anamnesi remota risulta che l'inferma oltre i comuni esantemi dell'infanzia ammalò di pleuro-polmonite all'età di 25 anni. A 33 anni ammalò di eresipela che si complicò di nefrite della quale affezione non guarì mai, e per questa malattia fu ricoverata all'ospedale di Firenze per essere sottoposta ad una cura e dieta adeguata. Colpita da edemi fu condotta in clinica.

Esame obbiettivo. — Di costituzione scheletrica regolare. La cute pallida mostrasi edematosa su tutto il corpo, le mucose visibili sono pallide. Allo esame di tutti gli apparati, eccetto quello circolatorio ed uropoietico non risultava altro degno di nota che un'anasarca cospicuo.

Apparato circolatorio. — *Cuore*: lieve rialzo dell'ambito cardiaco. L'itto della punta batte nel sesto spazio intercostale sull'ascellare anteriore, notasi un fremito endocardico sistolico alla base del cuore con maggiore diffusione a sinistra e alla punta. L'area cardiaca appare aumentata tanto nel suo diametro obbliquo che trasverso. All'ascoltazione si avverte un soffio sistolico aspro, rude, con il massimo d'intensità sul focolaio d'ascoltazione della polmonare e diffondentesi a sinistra ed alla punta. Sugli altri focolai null'altro degno di nota. *Vasi.* Il polso è regolare, uguale, frequente, 98 P. al minuto, iperteso. La pressione sanguigna è di mm. 165. L'esame delle urine ha dato i seguenti risultati: Quantità 2000 cmc. nelle 24 ore. Densità 1008. Reazione acida. Albumina gm. 2 $^0/_{00}$. Glucosio assente. Pigmento ematico assente. Pigmenti biliari assenti. Urobilina normale. Indacano traccie. Azoto ureico gm. 7.15. Azoto totale gm. 10.30. L'esame del sedimento ha dato la presenza di cilindri ialini e granulosi.

Diari. — Durante i primi 20 giorni di degenza in clinica l'inferma non presentò altro che un leggiero aumento degli edemi. La pressione sanguigna si mantenne sempre elevata. Una settimana prima del decesso, si manifestò il vomito, e negli ultimi tre giorni, con obnubilamento del sensorio, insorsero degli accessi convulsivi a tipo jaksoniano limitati alla metà sinistra, accessi di breve durata ma ripetentisi spesso nelle 24 ore.

In questo periodo convulsivo, la pressione sanguigna ricercata nei periodi intervallari di quiete misurò in media 115 mm. Due giorni avanti il decesso, furono raccolte mediante cateterismo le urine delle 24 ore ed in esse vi furono ricercate quantitativamente le sostanze non dializzabili. Non vi fu mai febbre.

Ricerca IV. Caso IV. — G... A..., di anni 64, fabbro, di Siena.

Diagnosi clinica. — Nefrite interstiziale da arteriosclerosi.

Il malato presenta la seguente sintomatologia. Segni di arteriosclerosi. Ipertrofia del V. S. con rumore di galoppo. Pressione arteriosa 180 mm. di mercurio con lo sfigmomanometro di Riva-Rocci.

L'esame delle urine ha dato i seguenti risultati: Lieve poliuria. Densità 1012. Albumina traccie lievissime. Azoto ureico gm. 9.2. Azoto totale gm. 11.70. Indacano presente. Assenza di glucosio e di pigmento ematico e biliare. Negativo l'esame del sedimento. Fu praticato il dosaggio delle sostanze non dializzabili.

RICERCA V. CASO V. — E..., di anni ..., fornaio, di Siena.

Diagnosi anatomo-patologica. — Rene retratto arteriosclerotico.

Dati salienti della storia e dell'esame obbiettivo. — L'infermo fu accolto in clinica, per disturbi psichici. Durante la degenza all'ospedale, presentò sempre uno spiccato obnubilamento del sensorio, ed uno stato di subdelirio fatuo, non accompagnato da nessun altro fenomeno a carico del sistema nervoso.

All'esame obbiettivo risultò: A carico dei nervi cranici, nulla degno di nota eccetto una spiccata miosi. All'apparato respiratorio segni di enfisema lieve. All'apparato circolatorio: aumento dei diametri del cuore, precipuamente del V. S., rinforzo del 2° tono sul focolaio di ascoltazione dell'aorta, rumore di galoppo alla punta. Polso regolare, ineguale, frequente 90 P. al minuto. Pressione arteriosa 170 mm.

Null'altro degno di nota all'esame degli altri apparati eccetto quello uropoietico. Quantità delle urine 2600. Densità 1004. Reazione acida. Albumina traccie lievi. Glucosio assente. Pigmenti biliari assenti, pigmento ematico assente. Urobilina normale. Azoto ureico 8.7, azoto totale 11.90.

Negativo l'esame del sedimento: nelle urine delle 24 ore furono determinate quantitativamente le sostanze non dializzabili.

Da tali ricerche risulta evidente un aumento considerevole del contenuto non dializzabile delle urine nell'uremia acuta con episodi convulsivi, mentre questo è lievemente aumentato nell'uremia cronica.

È degno di rilievo il modo di comportarsi della pressione sanguigna, che, elevata nell'uremia cronica, si abbassa notevolmente da raggiungere la cifra normale, nell'uremia acuta.

Modo di comportarsi delle sostanze non dializzabili nelle urine di nefritici a seconda della dieta esclusivamente lattea o prevalentemente carnea.

I due malati nei quali fu studiato tale comportamento, entrambi affetti da nefrite cronica l'una parenchimatosa, l'altra interstiziale non presentarono durante il periodo delle esperienze nè edemi, nè altri fatti morbosi, eccettuata la lesione renale.

1ª Esperienza.

DIAGNOSI	Data	Dieta	Quantità delle urine nelle 24 ore — cmc.	Quantità delle urine dializzate — cmc.	Residuo delle sostanze non dializzate — gr.	Residuo delle sostanze non dializzate: per litro — gr.	Residuo delle sostanze non dializzate: nelle 24 ore — gr.	
								Media
Nefrite parenchimatosa cronica	10 agosto 1908	lattea.	2200	30	0.0150	0.50	1.10	= 1.123
	14 agosto 1908		2400	30	0.0168	0.56	1.34	
	18 agosto 1908		1800	20	0.0104	0.52	0.93	
Reperto necroscopico (Grosso rene bianco)	20 agosto 1908	carnea	1500	20	0.0228	1.14	1.71	= 1.590
	22 agosto 1908		1400	20	0.0210	1.05	1.47	

2ª Esperienza.

DIAGNOSI	Data	Dieta	Quantità delle urine nelle 24 ore — cmc.	Quantità delle urine dializzate — cmc.	Residuo delle sostanze non dializzate — gr.	Residuo delle sostanze non dializzate: per litro — gr.	Residuo delle sostanze non dializzate: nelle 24 ore — gr.	Media
Nefrite interstiziale cronica da arterio-sclerosi	3 sett. 1908 .	lattea.	2800	30	0.0105	03 5	0,98	= 0,865
	5 sett. 1908 .		3000	30	0.0075	025	0.75	
	8 sett. 1908 .	carnea	1900	30	0.0195	0,65	1.23	= 1.155
	10 sett. 1908 .		2050	30	0.0162	0.54	108	

Dalle due esperienze appare manifesta l'influenza dell'alimentazione sul tasso di sostanze non dializzabili nelle nefriti, nelle quali il contenuto non dializzabile delle urine aumenta con la dieta carnea e diminuisce con la dieta lattea.

Aumento considerevolissimo di sostanze non dializzabili nelle urine di un tifoso colpito da peritonite da perforazione.

L'infermo F... V..., di anni 48, contadino, di Siena; entra in clinica li 28 luglio 1908 e muore li 6 agosto

Diagnosi clinica. — Ileotifo. Peritonite da perforazione.

Diagnosi anatomo-patologica. — Lesioni intestinali allo stadio di ulcerazione, peritonite diffusa fibrino-purulenta per perforazione di un'ulcera situata a 35 cm. dalla valvola ileo-cecale.

È febbricitante da 15 giorni. Sensorio integro, giace apatico Temperatura 39°.8. Lingua fuligginosa, arida, tremula, lieve stomatite poltacea. Bronchite diffusa con lievi fatti d'ipostasi. Al cuore nulla degno di nota. Polso regolare, uguale, dicroto. Pressione 110. Addome tumido, fortemente meteorico, dolente nella fossa ileocecale dove esiste gorgoglio ben manifesto. La milza deborda dall'arcata costale di due dita. Fegato nei limiti fisiologici. Notasi qualche papula di roseola. Lieve albuminuria. Alvo diarroico.

L'esame del sangue ha dato i seguenti risultati: Presenza del bacillo di Eberth all'esame culturale. Siero-reazione di Widal positiva 1:100.

Dopo 7 giorni di degenza in clinica in cui la sintomatologia persiste immutata e la febbre elevata e continua, alle ore 10 senza causa alcuna apprezzabile, l'infermo viene colpito da brivido di freddo, la temperatura si abbassa a 36°.5, la *facies* si fa *hippocratica* con pallore spiccatissimo, il polso è appena percettibile, la secrezione urinaria si sopprime per qualche ora. Il malato cade in uno stato soporoso presentando qualche scossa clonica nei muscoli innervati dal facciale, e digrignando i denti. Obbiettivamente si rileva un leggiero aumento del meteorismo.

In seguito alle iniezioni di caffeina e di olio canforato l'infermo si rianima, alle ore 14 si ristabilisce la diuresi, il polso si fa più percettibile ma la temperatura è sempre al disotto della norma. Nella notte riposa ad intervalli, molestato da singhiozzo.

La mattina seguente alle ore 9 la temperatura è di 37°.8, il sensorio più

libero, persiste la *facies hippocratica*, il ventre disteso è fortemente dolente, difesa muscolare su tutto l'ambito addominale, scomparsa l'area di ottusità assoluta del fegato sostituita da una zona di timpanismo. Alvo stittico. Singhiozzo stizzoso, assenza di vomito. Il polso è frequente, 125 pulsazioni al minuto, ineguale, regolare, filiforme.

Si raccolgono le urine delle 24 ore ed in esse si ricercano quantitativamente le sostanze non dializzabili; ottenendo i seguenti risultati: *Quantità giornaliera delle urine 900 cmc. Residuo non dializzabile gm. 4.1 per litro.*

Nella notte la temperatura si eleva di nuovo raggiungendo 40°.2, e la mattina alle ore 11 muore.

Considerazioni.

Prendendo le mosse dalla storia di questo caso clinico, due fatti hanno richiamato la mia attenzione.

La sindrome che oserei definire tossica, rappresentata nel nostro infermo da *facies hippocratica*, da ipotermia, da brividi di freddo, da spasmo delle arterie periferiche, da scosse cloniche nei muscoli innervati dal V e dal VII paio, da ipotensione vasale: e la sindrome urinaria rappresentata dalla eliminazione di sostanze non dializzabili in quantità superiore di gran lunga alla norma.

Nonostante che il corteo fenomenologico suddescritto, non sia sfuggito a clinici e a patologi nelle peritoniti da perforazione, purtuttavia per un tentativo di spiegazione della patogenesi, è merito precipuo del Barbacci (1) l'avere insistito su tali fatti, successivi al versamento di contenuto intestinale nel cavo peritoneale

Il Barbacci fa giustamente osservare che quello che colpisce il medico in una perforazione intestinale, è la manifesta sproporzione tra la precocità con cui si stabiliscono i sintomi generali, che egli considera d'indole tossica manifestantisi fin dalle prime ore dopo avvenuta la perforazione, ed i fatti locali di flogosi che si svolgono vario tempo dopo. Le lesioni anatomiche a tipo necrotico osservate (Barbacci (2)) nei differenti visceri compreso il sistema nervoso di individui morti per peritonite da perforazione, parlano per l'intossicazione dovuta all'assorbimento rapido del contenuto intestinale.

Dietro tali fatti e considerazioni, sorge spontanea la domanda, se anche l'aumento di sostanze non dializzabili, stia in rapporto con il contenuto intestinale assorbito.

---

(1) BARBACCI O. *Sulla etiologia e patogenesi della peritonite da perforazione.* Lo Sperimentale. Anno XLVII, pag. 234.

(2) BARBACCI O. *Lesioni nervose nella peritonite da perforazione.* Rivista di patologia nervosa e mentale, III, 99.

La febbre e l'infezione tifica in base a precedenti ricerche (Eliacheff, Holweg), non spiega il notevolissimo aumento di contenuto non dializzabile nelle urine, e la comparsa di questo fu troppo precoce per legarlo all'assorbimento di essudato peritonitico che nelle forme perforative, data la rapidità di decorso, ha appena tempo di formarsi in modica quantità.

Nel nostro caso di peritonite da perforazione quindi, è logicamente presumibile, rapportare ad una unica causa, cioè all'assorbimento del contenuto intestinale, la sindrome tossica e l'aumentata eliminazione di sostanze non dializzabili nelle urine.

Ora mi si affaccia il quesito se i fatti nervosi osservati nell'eclampsia e nell'uremia, non molto differenti da quelli riscontrati nel primo stadio della peritonite da perforazione, accompagnati tutti come epifenomeno costante, da un aumento delle sostanze non dializzabili nelle urine, non debbano essere motivati da sostanze tossiche di origine intestinale, o a queste non molto dissimili.

Nonostante che non voglia e non possa approfondirmi su di una questione così ardua, desideroso di stabilire qualche fatto di analogia, credo opportuno ricordare ed interpretare in adeguata maniera i risultati interessanti a cui pervennero alcuni autori che si occuparono della tossicità del contenuto intestinale.

In una pregevole monografia pubblicata nel 1905, Magnus Alsleben (1) per il primo potè dimostrare che il contenuto duodenale e l'estratto della mucosa del duodeno e della prima porzione del digiuno del cane, è fortemente tossico, se l'animale viene alimentato con carne, o con pane o con grasso; mentre tale tossicità viene a diminuire o a mancare totalmente se il cane viene sottoposto a dieta lattea od alimentato esclusivamente con caseina.

Il filtrato del contenuto duodenale o gli estratti di mucosa, iniettati nelle vene del coniglio nella quantità di 2 cmc. uccidono l'animale quasi istantaneamente con una sintomatologia nervosa rappresentata il più delle volte da accessi convulsivi.

Studiando qualche proprietà di questo veleno del sistema nervoso, l'autore potè stabilire che la sostanza tossica viene distrutta se sottoposta alla ebollizione in soluzione leggermente acida. Subisce inoltre una completa neutralizzazione da parte del fegato, tale che iniettando l'estratto di mucosa o il contenuto duodenale nella vena porta, viene a mancare il quadro tossico e l'animale rimane incolume. Inoltre Magnus Alsleben potette dimostrare nel contenuto di tutto l'intestino tenue la presenza di una sostanza, che anche in piccola quantità iniettata nel coniglio e nel cane, determina in essi un rapido abbassamento della pressione sanguigna.

(1) Magnus Alsleben. *Ueber die Giftigkeit des normalen Darminhalts.* Hofmeister's Beiträge. VI, Bd. S. 503.

Le sostanze testè descritte non potute definire chimicamente, non attraversano il filtro di Berkfeld e neppure dializzano.

Le esperienze di Magnus Alsleben ebbero piena conferma in una serie di ricerche fatte da Roger (1) e dai suoi collaboratori che si occuparono in special modo della sostanza ipotensiva. Questa inoltre è stata oggetto di studio speciale da parte di Bayliss e Starling (2), che l'ottennero nella preparazione della secretina macerando la mucosa dell'intestino tenue e la denominarono *depressor substance;* e dal Falloise (3) che dimostrò che il meccanismo dell'azione ipotensiva di questa sostanza è duplice, agendo da una parte sulla parete dei vasi, e d'altro canto sul cuore indebolendone la sua energia sistolica.

Alla stregua di questi fatti oltremodo importanti messi in luce concordemente da vari autori, non sembrerebbe cosa improbabile stabilire un nesso patogenetico tra contenuto intestinale, sindrome tossica, e sostanze non dializzabili delle urine nella peritonite da perforazione e forse in parte nell'uremia e nell'eclampsia.

L'abbassamento della pressione sanguigna osservata nei tre uremici colpiti da convulsioni, fu un fatto costante, episodio della sindrome nervosa.

Molteplici autori affermano che nell'uremia la pressione talvolta è elevata, e talvolta, invece, è bassa; ma essi non specificano nè insistono sulle peculiari condizioni atte a determinare questo diverso modo di comportamento della pressione sanguigna.

Dalle mie cinqne osservazioni cliniche risulterebbe chiaramente che mentre la pressione si mantenne elevata, espressione di lesioni viscerali e vasali, nell'uremia cronica senza fenomeni di intossicazione acuta; questa diminuì notevolmente con l'insorgenza degli accessi convulsivi.

La ipotensione sanguigna non manca mai nella peritonite da perforazione, e fa parte dei cosidetti fenomeni di collasso; e nel nostro caso per il tempo d'insorgere era logico di considerarla, insieme alla sindrome nervosa e all'aumentata, rapida eliminazione di sostanze non dializzabili nelle urine, come una conseguenza immediata del rapido assorbimento del contenuto intestinale che per i linfatici evitando l'azione antitossica di un fegato normale, dimostrata da Magnus Alsleben, esplica tutta la sua azione velenosa sul sistema nervoso.

Il modo di comportarsi a seconda della dieta della tossicità dovuta a

(1) Roger et Josué. *Les substances hypotensives des parois intestinales.* Journal de Physiol. et de Pathol. gén., 1906, t. VIII, pag. 642.

(2) Bayliss and Starling. *The mecanism of pancreatic secretion.* Journ. of Physiology, 1902, XXVIII.

(3) Falloise. *Mécanisme d'action des substances hypotensives de la muqueuse intestinale.* Journal de Physiol. et de Pathol. gén., 1907, t. IX, pag. 55.

sostanze non dializzabili (Magnus Alsleben) del contenuto intestinale, ed il differente tasso di sostanze non dializzabili minore nei nefritici a dieta lettea che nei nefritici sottoposti a regime carneo, come risulta dalle mie esperienze, dimostra come sia possibile stabilire un nesso tra contenuto intestinale e comportamento delle sostanze non dializzabili delle urine, in quei nefritici, come nel nostro caso, che privi di edemi e senza febbre, non presentarono apparentemente altra sorgente evidente di produzione di sostanze non attraversabili il dializzatore.

Il rapido aumento dell'azoto colloidale dimostrato dal Salkowski e da me nelle varie affezioni del fegato, che raggiunge i gradi massimi nell'atrofia gialla acuta, spiega come una lesione epatica possa permettere un maggiore passaggio nelle urine di sostanze di provenienza intestinale.

Tali sostanze pervenute nel fegato alterato a seconda dell'intensità delle lesioni parenchimali di esso, possono provocare una differente sintomatologia, dallo scarso aumento di sostanze non dializzabili nelle urine, fino ad un tasso notevolissimo accompagnate da fenomeni imponenti a carico del sistema nervoso, come nell'uremia, nell'eclampsia, nell'atrofia giallo-acuta del fegato, nell'intossicazione da fosforo, malattie in cui la cellula epatica è sempre profondamente compromessa; fenomeni tutti clinici che rassomigliano a quelli che si hanno sperimentalmente in seguito alla fistola di Eck o nel coniglio che ha ricevuto nelle vene pochi centigrammi di residuo non dializzabile delle urine (Eliacheff-Savaré).

In favore inoltre dell'origine enterica di tali veleni, eliminati in speciali condizioni nelle urine sotto forma di sostanze non dializzabili, presumibile per l'uremia e l'eclampsia, certa per l'atrofia giallo-acuta del fegato, stanno anche le ricerche di numerosi autori che osservarono che la classica fenomenologia nervosa descritta dal Paulow nei cani operati di fistola di Eck, appariva più intensa o solamente, se l'animale veniva alimentato con carne; e ciò consone ai dati sperimentali di Magnus Alsleben.

Conclusioni.

Nell'uremia cronica lieve è l'aumento delle sostanze dializzabili nelle urine, e questo è da attribuirsi alla affezione renale pregressa e non alla uremia.

Nell'uremia acuta il tasso del contenuto non dializzabile dell'urina è notevolmente aumentato come nell'eclampsia, nell'atrofia giallo-acuta del fegato, il che armonizza con l'opinione di molteplici autori che, per la patogenesi dell'accesso uremico o eclampsico, oltre la lesione renale invocano una insufficienza epatica, che permetta il passaggio delle sostanze tossiche dell'intestino

tenue, attraverso il fegato che. per alterata funzione, sia divenuto incapace di neutralizzarle.

Nelle nefriti senza edemi la qualità della dieta ha una certa influenza sul tasso di residuo non dializzabile delle urine, che aumenta con la dieta carnea e diminuisce con la dieta lattea.

Nella peritonite da perforazione, l'aumento notevolissimo delle sostanze non dializzabili, è da considerarsi legato al versamento ed assorbimento nella cavità peritoneale del contenuto intestinale, che con la sua dimostrata tossicità spiega la sindrome tossica sempre presente ed evidente nella peritonite da perforazione, e quindi di alto valore diagnostico.

Se per la polmonite, per la pleurite è logico rapportare l'origine delle aumentate sostanze non dializzabili delle urine agli essudati, e nella febbre ai prodotti autolitici dei tessuti; nell'uremia, nell'eclampsia, nell'atrofia giallo-acuta del fegato, il contenuto intestinale deve essere preso in considerazione come uno forse dei più attivi coefficienti patogenetici.

In favore di questo momento causale milita, fra le molteplici altre considerazioni suddette, la somiglianza nella fenomenologia nervosa di queste affezioni, con il quadro presentato dai cani operati di fistola di Eck, previa alimentazione carnea.

La sostanza ipotensiva, dimostrata nel contenuto dell'intestino tenue, potrebbe spiegarci il relativo abbassamento della pressione sanguigna nell'uremia acuta, e la spiccata ipotensione che fa parte integrante dei fenomeni di collasso, nella peritonite da perforazione.

In base alle precedenti considerazioni si può stabilire una certa analogia tra l'ipòtermia nelle peritoniti da perforazione dovuta al rapido assorbimento del contenuto intestinale, e l'abbassamento di temperatura osservata da Roger nei conigli, nei quali era stato iniettato per via endovenosa, il residuo non dializzabile delle urine.

* * *

Prima di por termine a questo lavoro, sento il dovere di porgere vive grazie al mio maestro prof. Patella che mi fu largo di tutti i mezzi necessari per condurre a termine queste mie ricerche.

Siena, gennaio 1909.

II.

Manicomio Provinciale di Firenze
diretto dal dott. P. Amaldi

Sul potere emolitico del veleno dell'aracnide « Latrodectes terdecim guttatus » e alterazioni istologiche da esso indotte sul sistema nervoso centrale.

Nota preliminare del dott. O. PINI.

Una delle ultime nozioni acquistate dalla scienza è quella dell'azione emolitica che il veleno di certi animali esercita sulle emazie. I. Morgenroth e U. Carpi (*Ber. Klin. Wochenschr.*, p. 1424, 1906) esperimentarono sul veleno delle api, e ultimamente Breton, Massol e Petit (*Soc. de Biol.*, Séance du 8 févr. 1908) fecero noti i resultati dei loro esperimenti circa l'azione spiegata sulle emazie dal veleno del cobra. Pure in questi ultimi anni per le ricerche di Kyes e di Kyes e Sachs dell'Istituto di Ehrlich venne scoperta la singolare proprietà che ha la lecitina di esaltare l'azione emolitica di certi veleni, azione emolitica del resto che essa possiede da sola (M.lle Levy. « Hémolyse des globules rouges par la lecithine », *Soc. de Biol.*, p. 692, 1906) in grado abbastanza elevato. L'esaltamento della efficacia emolitica del veleno per l'aggiunta di lecitina sarebbe dovuta ad una speciale reazione chimica fra corpi di ignota costituzione, di carattere ambocettorico (prolecitidi), contenuti nei diversi veleni, e la lecitina (Morgenroth e Carpi). Che io mi sappia, oltre gli esperimenti eseguiti sul veleno del cobra e su quello delle api e degli scorpioni nessun'altra ricerca è stata eseguita su tale argomento: ond'è che avendo già antecedentemente intrapreso una serie di ricerche sulle eventuali lesioni prodotte sul sistema nervoso dal veleno di certo ragno, proprio del terreno volterrano e delle campagne prossimiori, appartenente al genere *Thesidion* (Curvier), volgarmente chiamato *Falange volterrana*, e tecnicamente *Latrodectes terdecim guttatus*, mosso dalla novità e dall'im-

portanza delle novelle esperienze, mi decisi a stabilire un tale ordine di ricerche (1).

Esse furono eseguite su conigli valendomi dei metodi usati da Morgenroth e Carpi, e ultimamente da Pighini (« Sul potere che hanno la colesterina e la sostanza nervosa di neutralizzare l'emolisi da lecitina e da sieri specifici », *Riv. sperim. di Fren.*, Vol. XXXIV, fasc. I-II, 1908).

Lo scopo prefissomi era di conoscere se il veleno estratto dalle glandule piriformi del cefalo-torace del *L. terdecim guttatus* possedesse o non le stesse proprietà del veleno di cobra e delle api, cioè un'azione emolitica: se questo potere emolitico, a somiglianza di quanto avviene pel veleno dei suddetti animali, fosse reso più attivo dall'aggiunta di soluzione di lecitina anche in minima dose, e infine se, per avventura, la soluzione di colesterina arrestasse o ritardasse il potere emolitico del veleno con o senza l'aggiunta di soluzione di lecitina. E giacchè avevo già antecedentemente eseguito delle ricerche, come dicevo più sopra, circa le lesioni indotte sul sistema nervoso dei conigli e delle cavie in seguito a puntura del ragno volterrano o ad iniezione del veleno spremuto dalle glandule piriformi ed unito a soluzione fisiologica di sale da cucina e glicerina, ho pensato altresì di stabilire un confronto fra le lesioni del sistema nervoso ed i gravissimi fenomeni generali presentati dagli animali da esperimento, i quali morirono tutti nello spazio di poche ore con sintomi di paralisi che seguiva sempre ad uno stato convulsivo clonico iniziale.

Per gli esperimenti sul potere emolitico mi sono valso di lecitina purissima della casa Merk e parimente per la colesterina. Preparavo una soluzione in alcool metilico al 5 % di lecitina Merk e con essa facevo una emulsione all'1 % in siero fisiologico. Il veleno veniva estratto direttamente dalle glandule piriformi del cefalo-torace dell'aracnide, lo spremevo in quantità eguali di soluzione fisiologica di sale da cucina e glicerina e conservavo il liquido in ghiaccio. Per l'emolisi mi sono servito di sangue di coniglio defibrinato, previo ripetuto lavaggio dei globuli rossi in soluzione fisiologica, e di essa facevo una sospensione al 10 %, di cui adoperavo 1 cmc. per esperienza. La emulsione di colesterina era in ragione dell'1 % in liquido fisiologico. Di quest'ultimo

(1) Queste furono incominciate appunto a Volterra, ove mi trovava come medico di quel Manicomio, e quindi proseguite a Firenze. Il *Ragno volterrano* è frequentissimo in quelle campagne: ne è molto temuto il morso per le gravi conseguenze, che possono andare fino alla morte. Di detto *Ragno* mi riservo di parlare estesamente in una completa monografia.

mi servivo eziandio per ottenere uno stesso livello in tutti i tubetti. In ciascuno di essi misi 1 cmc. di sangue in sospensione e li divisi quindi in serie diverse secondochè contenevano solo veleno, oppure veleno e soluzione di lecitina, o veleno e colesterina, veleno, lecitina e colesterina, partendo da un *minimum* di cmc. $^1/_2$ di soluzione di lecitina (corrispondente a gm. 0.0002 di lecitina) fino a un *maximum* di cmc. 2 (corrispondenti a gm. 0.001 di lecitina) e da un *minimum* di cmc. $^1/_2$ di soluzione di colesterina (corrispondente a gm. 0.005 di colesterina) fino a un *maximum* di cmc. 1 $^1/_2$ (corrispondente a gm. 0.015 di colesterina pura). I tubetti così preparati e pronti venivano posti in termostato a 37° per 2 ore e quindi in ghiaccio per 24 ore, osservando ogni tanto se era avvenuta la emolisi e facendo la lettura definitiva terminate le 24 ore. Potei così venire a constatare che il veleno del *Latrodectes terdecim guttatus* esercita un'emolisi abbastanza rapida (dopo 4 ore l'emolisi era completa), che tale potere emolitico veniva reso alquanto più attivo coll'aggiunta di lecitina, che solo forti dosi di colesterina (almeno cmc. 1 $^1/_2$ di soluzione) riuscivano a ritardare, e ancora più raramente a impedire del tutto, l'azione emolitica del veleno, specialmente poi quando il potere emolitico di questo era stato esaltato mediante l'aggiunta di lecitina.

Insomma il veleno del *Latrodectes terdecim guttatus* non differirebbe, se non forse per un'azione più spiccatamente emolitica, dai veleni di altri animali dotati di questo medesimo potere, per quanto zoologicamente ben distanti fra loro (cobra, scorpioni, api).

Il veleno di questo aracnide contiene analogamente ai veleni dello scorpione, dei serpenti, delle api una sostanza che unita alla lecitina dà un tossolecitide di grande efficacia emolitica: esso è estraibile mediante aggiunta di alcool assoluto, decantando dopo una permanenza di 24 ore a 37° e precipitando quindi con etere.

In precedenza, come ho detto più sopra, avevo eseguito numerose ricerche su consigli e su cavie onde stabilire se e quali lesioni tal veleno eventualmente apportasse sul sistema nervoso centrale. Ero stato a ciò indotto dal fatto che la morsicatura del *Ragno volterrano* cagionava dapprima a questi animali uno stato di eccitamento per cui essi offrivano una straordinaria vivacità reattiva agli stimoli esterni, correvano per la stanza, ecc.; susseguiva un periodo di contrazioni cloniche più o meno frequenti e accentuate di tutto il treno posteriore, quindi subentrava la paralisi e finalmente dopo 7 ad 8 ore dalle morsicature avveniva la morte. Dato un tale quadro sintomatologico era lecito presupporre che il veleno inducesse lesioni più o meno gravi nel sistema nervoso ed a questo scopo volli stabilire apposite ricerche valen-

domi del metodo Nissl per le alterazioni della parte cromatica cellulare, del metodo Cajal al nitrato d'argento per le alterazioni del reticolo endocellulare, e per le eventuali alterazioni della fibra nervosa al metodo Donaggio (ematossilina al cloruro di stagno ammoniacale).

Non riuscii a riscontrare speciali alterazioni delle fibre nervose: mediante il metodo Nissl riuscii a rilevare i soliti fatti di cromatolisi tanto nelle cellule cerebrali che in quelle delle corna del midollo spinale; il corpo cellulare mostravasi in generale deformato e il protoplasma differentemente colorato. Il nucleo in alcune cellule è eccentrico: nelle piccole cellule piramidali e nelle polimorfe si osservano press' a poco gli stessi fatti cromatolitici. Da parte del reticolo endocellulare tranne un leggero intorbidamento perinucleare in alcune cellule, nella maggior parte di esse apparisce ben conservato e il decorso e l'intreccio fibrillare si mantiene abbastanza distinto.

Tre fatti di notevole importanza risultano adunque dai miei esperimenti. Prima di tutto i sintomi clinici, i quali ci attestano che il veleno di questo ragno agisce su tutto il sistema nervoso centrale: si è visto difatti che negli animali meglio organizzati (conigli, cavie) essi sono rappresentati da fenomeni di eccitamento di origine prettamente corticale, indi si ha un periodo di contrazioni cloniche, specie degli arti posteriori, e finalmente subentra la paralisi e la morte. Invece negli animali meno elevati nella scala zoologica il primo periodo non esiste; si hanno senz'altro fenomeni di contrazioni cloniche e quindi la paralisi e la morte, e se il veleno iniettato è in quantità eccessiva, la paralisi è subitanea e la morte fulminea.

Il suo potere emolitico è molto rilevante, esso si esalta con l'aggiunta di lecitina ed è neutralizzato dall'azione antagonistica della colesterina. Di ben poca importanza erano le lesioni del sistema nervoso, riducibili ai soliti fatti di cromatolisi e ad un parziale addensamento del reticolo, e ciò solamente in alcune cellule mentre trovavansi molte di esse normali accanto ad altre lievemente alterate. Nessuna lesione da parte delle fibre.

Ultimi esperimenti hanno dimostrato che oltre la colesterina anche la sostanza nervosa del cervello e del midollo spinale ha il potere di neutralizzare l'azione emolitica della lecitina e dei sieri specifici (Pighini). Forse in questo fatto devesi per avventura ricercare la causa delle lievi alterazioni istologiche riscontrate? Prematura sarebbe ogni spiegazione in proposito poichè troppo deficienti sono attualmente le nozioni positive a questo riguardo. Forse però non si può nè si deve astrarre del tutto dalle possibilità che l'azione della colesterina, eventualmente contenuta allo stato libero nella sostanza nervosa, abbia potuto esercitare il suo potere neutralizzante sul tos-

sico in circolazione per modo da rendere meno vivace l'azione e conseguentemente ostacolare l'ulteriore svolgersi dei processi anatomo-patologici pur non riuscendo ad impedirne l'alterazione funzionale e la morte. È questa una semplice ipotesi e mi riserbo di esaminare, mediante ulteriori indagini, l'importanza di essa: intanto però posso concludere che il veleno del *Latrodectes terdecim guttatus* ha un'azione emolitica uguale, e forse superiore, a quella del cobra, dello scorpione e delle api — che una tale azione viene resa più attiva dall'aggiunta di una soluzione di lecitina e viene ritardata o neutralizzata dalla colesterina — che di fronte all'imponente sindrome nervosa presentata dagli animali avvelenati le lesioni anatomiche del sistema nervoso sono lievi.

Firenze, 15 novembre 1908.

III.

LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R.ª UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. BIGNAMI

Effetti sul rene della puntura del IV ventricolo cerebrale

per il dott. ACHILLE CAPOGROSSI.

(*Cont. e fine, v. fasc. 4*).

Per ciò che riguarda le modificazioni nella quantità dell'urina emessa, dopo la puntura del IV ventricolo cerebrale, si è veduto, come già Bernard ed altri avevano osservato, che le lesioni al disotto dei tubercoli acustici producono più facilmente poliuria, al di sopra invece oliguria. Ma nelle numerosissime esperienze fatte ho veduto talvolta verificarsi anche il fatto inverso. Anche nelle ricerche di Bernard, del resto, non c'è sempre consonanza di risultati su questo punto. È naturale che un trauma così grave e così grossolano, che colpisca un organo tanto importante e così poco esteso, possa produrre gli effetti più svariati. Una parte di questi è conseguenza diretta del trauma stesso, ma un'altra parte è indubbiamente dovuta ad azione indiretta per l'emorragia, per lo stimolo causato dal dolore, ecc.

Bisogna prendere in considerazione anche gli altri fenomeni osservati e, lasciando da parte la glicosuria, di cui non è qui il luogo di parlare, si deve

rivolgere anzitutto l'attenzione all'albuminuria e alle alterazioni del parenchima renale.

L'albuminuria fu riscontrata quasi sempre. Nella maggior parte dei casi era rilevabile con acido acetico e ferrocianuro potassico. Coll'acido tricloroacetico a caldo la reazione era più evidente e più pronta. La quantità dell'albumina nelle prime ore dopo la puntura era di solito scarsa: raramente raggiunse il ½-1 °/₀₀. Riguardo alla sua natura si trattava costantemente di sieroalbumina. In conigli, che in seguito all'operazione erano colpiti da gravi paralisi o vicini a morte, la quantità dell'albumina aumentava talvolta in modo considerevole, verosimilmente per il rallentamento della circolazione sanguigna. In questi casi furono riscontrate talvolta anche globuline e piccole quantità di nucleoalbumina (o mucina). Di queste albuminurie, che si osservano quando la puntura porta gravi conseguenze (paralisi, profusa diarrea, respirazione superficiale, abbassamento notevole della pressione sanguigna) non si deve naturalmente tenere alcun conto. Invece l'albuminuria caratteristica della puntura di regola va diminuendo da un giorno all'altro e talvolta da un'ora all'altra. Comparisce spesso prima della glicosuria (quando questa si verifica) e prosegue per qualche tempo dopo che la glicosuria è scomparsa. Non ho potuto rilevare alcun rapporto tra la quantità dell'urina e l'albuminuria. Questa si può presentare con maggiore o minore intensità, tanto con oliguria, che con poliuria.

Non è facile rendersi esatto conto del meccanismo intimo di produzione di tale albuminuria e delle concomitanti descritte alterazioni del parenchima renale. In tutti gli organi ghiandolari le alterazioni secretorie dipendono generalmente da lesioni degli epiteli, non direttamente da lesioni dei vasi (2), e nelle albuminurie si ammette comunemente l'esistenza di alterazioni degli epitelî renali, che in tal modo diventano permeabili all'albumina. Gli endoteli vasali sono normalmente permeabili all'albumina, ma le membrane basali e gli epitelî propri del rene impediscono in condizioni normali il passaggio di questa sostanza nell'urina (Krehl, l. c.). Resta a vedersi se nel nostro caso tali alterazioni, verificate anche all'esame microscopico, sono a loro volta la conseguenza di un disturbo circolatorio. Tutto a prima vista farebbe crederlo, Bernard, come è noto, insistè molto sulla rilevante congestione dei visceri dell'addome dopo la puntura, ma già Cohnheim (3) ha con forti argomenti messo in dubbio che la glicosuria potesse essere dovuta ad influenze vasomotorie sul fegato.

Nel caso del rene, se l'albuminuria dipende da un disturbo circolatorio, dovremo qui anzitutto porre la questione se si tratti di una iperemia attiva

o passiva. Nei preparati di rene di conigli uccisi subito, o anche qualche ora dopo la puntura, si vedono costantemente fenomeni di iperemia. Rimando come prototipo all'esperienza n. 12 (fig. 2ª) dove si ebbero anche emorragie nella sostanza corticale. Di queste mi occuperò più sotto.

Nell'apprezzamento, per altro, di tale iperemia bisogna andare molto cauti.

Se si apre l'addome di un coniglio sano vivente e si sposta il pacchetto intestinale per scoprire i reni, ordinariamente (anche nella stagione calda in cui furono fatti i miei esperimenti) si vede che questi impallidiscono rapidamente e, pochi minuti dopo, si arrossano talvolta in modo molto intenso, ed allora si può apprezzare anche ad occhio nudo un aumento di volume dell'organo. Se si asporta il rene vivo *in toto*, o parti di parenchina in queste condizioni, è facile avere preparati che dànno il reperto di un'intensa iperemia, e, fissando i pezzi con formalina, si vedono molti globuli rossi nei glomeruli e si osservano anche alterazioni notevoli nell'epitelio dei tubuli contorti. Dopo la puntura del IV ventricolo alla vivisezione si vedono presso a poco le istesse cose, dato che l'animale si trovi in buone condizioni generali. Il rene è un organo straordinariamente sensibile, fatto che non conforta certamente l'attendibilità di esperienze fatte in condizioni diverse da quelle normali. Evidentemente il dolore, l'irritazione meccanica degli splancnici, l'azione della temperatura, bastano a provocare intense reazioni vasomotorie e successive modificazioni dello stato del parenchima, tanto più se il rene viene estirpato dall'animale vivo. Debbo però dire che, anche in tali condizioni, una differenza c'è fra i conigli, che hanno subìto la puntura e quelli normali. Nei primi molte volte il rene apparisce già iperemico all'apertura del ventre e rimane tale, o impallidisce e torna ad iperemizzarsi fortemente.

Per mettersi al sicuro da ogni effetto del trauma vivisettorio è bene in ogni modo uccidere l'animale prima di aprire l'addome. Il metodo da me preferito è stato la recisione del midollo attraverso la membrana occipito-atlantoidea. Con un po' di pratica l'animale soffre pochissimo. I preparati di rene ottenuti dopo aver sacrificato in tal guisa l'animale, che avea subìto la puntura, sono stati paragonati con altri di coniglio intatto ucciso nell'istesso modo, e realmente, se la morte dell'animale è avvenuta nelle prime ore dopo l'operazione, l'iperemia del tessuto renale è sempre evidente, e le descritte alterazioni dell'epitelio tubulare sono pure costanti. Qualche volta anche in preparati di rene di coniglio normale si osserva che le cellule dei tubuli contorti non hanno limiti netti verso il lume del tubo, ma non accade mai di osservare (come dopo la puntura del IV ventricolo) alterazioni così estese e così mar-

cate anche in pezzi fissati e colorati in diverse maniere. Come liquidi fissatori ho adoperato la formalina, il liquido di Flemming, l'alcool, il sublimato corrosivo. Per la colorazione delle sezioni mi sono servito dell'ematossilina ed eosina, e del carminio alluminato o della saffranina (pei tessuti fissati col Flemming).

Le alterazioni osservate nei tubuli sono transitorie come l'iperemia.

Che tale iperemia, come anche le modificazioni della secrezione urinaria, siano una conseguenza (diretta o indiretta) del trauma sul sistema nervoso non vi può esser dubbio. È vero che la poliuria si vide (ad esempio) dopo la puntura quando furono recisi tutti i nervi, che vanno al rene, ma in tale esperienza rimasero intatti quelli che seguono i vasi renali, e d'altra parte la recisione del midollo cervicale, che diminuisce o arresta la secrezione urinaria, sospende, come già vide Bernard, ogni effetto del trauma sulla fossa romboidale (4).

Dunque iperemia del rene, poliuria (rispettivamente oliguria), albuminuria debbono essere messe in rapporto con la puntura del IV ventricolo.

Ma sono esse indipendenti l'una dall'altra, oppure è anzitutto l'iperemia la causa diretta delle altre? In altre parole, il sistema nervoso agisce sulla secrezione urinaria soltanto per la via dei vasi o anche per mezzo di speciali fibre secretorie?

Non posso qui entrare nella discussione sulla esistenza di un centro e di nervi per la funzione secretiva del rene, indipendentemente dalle condizioni del circolo. La questione è ancora *sub judice* (5).

Dirò solamente che, mentre profonde indagini istologiche depongono per un'influenza diretta del sistema nervoso sulla secrezione urinaria, siamo ancora lontani dall'aver dimostrato in modo inoppugnabile che nel rene, in condizioni normali, il sistema nervoso eserciti una funzione secretiva indipendente dalle condizioni circolatorie. Friedenthal (6) intanto ha veduto mantenersi la funzione del rene nel cane dopo recisi i vaghi e gli splancnici e tolto tutto il midollo spinale dalla V vertebra toracica in giù. Ricerche analoghe furono fatte da Bidder, da Goltz e da Ewald (7). Frugoni e Pea (5) d'altra parte, hanno dimostrato che non esiste nel midollo cervicale del cane alcun punto la cui lesione determini la sospensione definitiva della funzione renale.

Tutto ciò, mentre escluderebbe l'esistenza di un centro superiore unico indispensabile alla funzione del rene, conduce a pensare che i gangli del plesso celiaco e renale e le formazioni intrinseche gangliari del rene, dimostrate da Berkley, Pensa ed altri (Luciani, l. c.), possano avere una funzione secretoria indipendente dai centri cerebro-spinali. Ma, data pure l'autonomia fun-

zionale di tali elementi simpatici, non si potrà mai escludere che, a sistema nervoso integro, stimoli provenienti dai centri possano ripercuotersi sul rene. Anche il cuore pulsa tolto dal petto dell'animale vivente, ma nessuno potrà negare che in condizioni normali il vago ed il simpatico ne regolino la funzione.

Una serie di fatti clinici e sperimentali sta in appoggio dell'azione diretta dei centri nervosi sulla secrezione urinaria. Ricorderò soltanto l'anuria isterica, la poliuria nelle emozioni e in alcune malattie del mesencefalo, le esperienze di Betcherew (8) sulla poliuria da stimolazione della corteccia cerebrale, la poliuria e l'anuria riflesse, ecc.

Ma quando in questi casi, come nella poliuria da puntura del IV ventricolo, noi ci domandiamo se tale aumento della secrezione urinaria dipende dall'azione di nervi secretori o di nervi vasomotori, ci troviamo di fronte alla solita incognita.

Tuttavia, in base ai fenomeni da me osservati, la poliuria da puntura può essere spiegata da influenze nervose soltanto.

Il fatto che dopo la puntura la pressione arteriosa non aumenta non è, intanto, come sembrerebbe, un argomento in favore della pura origine nervosa della poliuria, perchè l'azione di speciali fibre vasodilatatorie per il rene, non può essere mai esclusa (7).

Ma se in ogni caso si riscontra subito dopo la lesione del IV ventricolo iperemia del rene, come accade che non si ha sempre poliuria, ma anzi talvolta oliguria ?

Si tratta di un'iperemia attiva o passiva : oppure ora dell'una, ora dell'altra ?

Siamo ritornati alla domanda fatta più sopra, ma la digressione era necessaria.

Quasi tutti gli autori ammettono che gli effetti della puntura siano essenzialmente vasomotorî, ma non si esprimono chiaramente su questo punto.

Non c'è intanto alcun argomento per ammettere un'iperemia passiva renale. La pressione sanguigna dopo la puntura è immodificata o quasi (7), l'itto cardiaco è più frequente e spesso anche più forte, il rene alla sezione non è livido, ma roseo o rosso vivo, quasi tutti gli altri organi della cavità addominale, come già vide Bernard, recano i segni di un'iperattività, non di un rallentamento circolatorio, nessun ostacolo esiste alla circolazione venosa reflua dal rene. E, se si dovesse ammettere che l'intensa iperemia (che si vede nei preparati) fosse da stasi, ben più grave e durevole dovrebbe essere l'albuminuria.

Questa invece talvolta manca, e quando c'è, è per lo piu lieve e transitoria.

L'osservazione costante dell'iperemia renale nei reperti anatomo-patologici di tutti i conigli operati da poco tempo, induce ad ammettere che, non potendo trattarsi di una stasi, sia in ogni caso avvenuta un'iperemia attiva del rene.

Ma pur quando quest'organo era, come al solito, attivamente congesto, spesso non si ebbe aumento sensibile della diuresi, o, all'opposto, qualche volta si presentò oliguria. In questi casi bisogna dunque pensare che, ad onta dell'iperemia attiva del rene, che di per sè sola tenderebbe a produrre poliuria, il trauma abbia determinato un'azione inibitoria sulla formazione dell'urina, o che il normale riassorbimento dell'acqua nei tubuli renali sia aumentato. Quest'ultima ipotesi troverebbe conferma nei recenti studî sulla secrezione renale.

Per essi si ammette oramai come dimostrato (4) che, secondo l'antico concetto di Ludwig, nel glomerulo abbia luogo una vera filtrazione del sangue. L'acqua, tutti gli elementi del plasma, meno gli albuminoidi e le sostanze legate ai colloidi, attraversano il filtro. Nei canalicoli urinarî ha luogo poi un riassorbimento dell'acqua e anche di altri elementi disciolti.

In tale riassorbimento una semplice diffusione nel senso fisico entra soltanto in minima parte : deve esistere invece una *proprietà elettiva* (a seconda dei bisogni dell'organismo) degli elementi dei tubuli contorti, delle anse di Henle e forse anche dei tubi collettori. Tali epitelî, specialmente quelli dei tubuli contorti e del tratto ascendente delle anse di Henle, eliminano pure, per un vero processo secretorio, acido urico, acido fosforico, urea (che però viene filtrata anche dal glomerulo) e altre sostanze eterogenee, e sono capaci di elaborare veri processi di sintesi (acido ippurico) o di scissione (glicosuria da floridzina).

Ognuno vede come in questi risultati tanto la teoria di Ludwig che quella di Bowmann-Heidenhain abbiano trovato in parte la loro conferma. Secondo Metzner (l. c.) la poliuria del diabete insipido, dopo le ricerche di Strübell e Meyer, sarebbe determinata da un difetto del riassorbimento dell'acqua nei canalicoli urinarî. In seguito a disturbata innervazione l'attività cellulare è lesa in certe parti dei canalicoli urinarî, senza che altre sezioni provviste di altri nervi ne soffrano, e senza che sia danneggiata l'irrigazione renale e rispettivamente l'apparecchio vasomotorio dei glomeruli.

La quantità media giornaliera dell'urina dei poliurici rappresenterebbe dunque il filtrato glomerulare del rene normale.

Dalla lettura dell'interessante opera di Metzner tali conclusioni appariscono fondate su basi solidissime.

La poliuria del diabete insipido ha certamente caratteri diversi da quella che si osserva dopo punto il IV ventricolo. Tuttavia se i fenomeni nefrovasomotorî non sono da sè soli sufficienti a determinare in ogni caso dopo la puntura la poliuria, l'ipotesi del mancato riassorbimento dell'acqua nei tubuli urinarî per disturbi di innervazione, potrebbe essere presa in considerazione.

Maggiori difficoltà si incontrerebbero, come ho detto, per spiegare l'oliguria quando il rene è iperemico e non certamente colpito da stasi. Siccome riesce malagevole a concepire un'azione inibitrice sulla secrezione di una ghiandola mentre essa è sovrabbondantemente irrigata da sangue arterioso, si può anche qui ammettere l'ipotesi che lo stimolo portato sul sistema nervoso provochi un'iperattività delle cellule epiteliali dei canalicoli urinari in modo che venga ad essere esagerato il riassorbimento dell'acqua.

Le alterazioni degli epitelî dei canalicoli urinari da me riscontrate costantemente sono in appoggio del modo di interpetrare la poliuria e l'oliguria, che si presentano dopo la puntura, con un difetto o con un'esagerazione del riassorbimento dell'acqua nei tubuli stessi per dirette influenze nervose.

***

Che l'albuminuria sia dovuta alle alterazioni dei tubuli uriniferi, riscontrate dopo la puntura, sembrerebbe verosimile, ma non è facilmente dimostrabile.

Con poliuria, congestione del rene, tubuli alterati può non esistere albuminuria (Esperienza V). Quantun que questo fatto sia stato osservato raramente, tuttavia una sola osservazione in tal senso è sufficiente ad escludere che le alterazioni osservate nei tubuli contorti e l'iperemia del rene provochino l'albuminuria.

Inoltre, siccome non è ammissibile che l'iperemia renale sia passiva, resterebbe ancor meno comprensibile un'albuminuria da iperemia attiva renale, mentre sappiamo invece che il rallentamento della circolazione è quello che provoca più facilmente la comparsa dell'albumina nell'urina (Murri, 9).

Ma se l'iperemia attiva non può spiegare l'albuminuria, può dirsi altrettanto di una brusca variazione della pressione intrarenale? Che tale variazione esista nel senso che, pure non verificandosi elevazione della pressione sanguigna generale, si abbia immediatamente dopo la puntura un aumento di quella nei vasi del rene, è reso molto probabile dalla presenza di emorragie

varie volte riscontrate nella sostanza corticale. È interessante che tali emorragie non sono mai state vedute nei glomeruli quantunque iperemici, perchè il gomitolo malpighiano non è costituito da capillari, ma appunto nei capillari circostanti (fig. 2ª). Ora si dovrebbe ammettere che il repentino aumento della pressione sanguigna danneggiasse le membrane secernenti in modo da renderle permeabili alla sieroalbumina. Ma questo concetto non si presta affatto a spiegare come talvolta, pur essendovi forte iperemia e poliuria, l'albuminuria mancava o era assai scarsa. Dunque dobbiamo pensare ad altre cause possibili dell'albuminuria, ad un'azione cioè del sistema nervoso sugli epitelî renali, forse nell'istesso glomerulo, o ad una modificazione transitoria della crasi sanguigna.

Per ciò che riguarda le piccole emorragie qualche volta osservate nella sostanza corticale non rifarò qui la storia delle emorragie prodotte negli organi in seguito a lesioni del sistema nervoso. Gley (10) e Charrin (11) hanno riunito nei loro eccellenti lavori quanto vi può essere di interessante su questo argomento. È certo però che per le gravi emorragie, rammollimenti, ulcerazioni osservate da Schiff, Brown-Séquard e da altri in seguito a gravi lesioni del sistema nervoso, Vulpian (1) mise in guardia sulla loro interpretazione, perchè le chiazze ecchimotiche possono formarsi solo al momento della morte dell'animale. Inoltre egli ha osservato che nelle ecchimosi, che si vedono nello stomaco, ad esempio, dopo lesioni dei talami ottici o dei peduncoli cerebrali, la mucosa è tumefatta, infiltrata di sangue e l'alterazione ricorda l'infarto emorragico, tanto che egli si domandò se non si trattasse di veri infarti per la formazione di grumi nelle arteriole della mucosa o per emboli sopraggiuntivi.

Nelle mie esperienze le emorragie sono indubbiamente dovute a lesione dei capillari per l'aumento rapido della pressione sanguigna intrarenale. Esse sono tanto lievi che raramente producono la comparsa di eritrociti nel sedimento urinario.

***

Ho voluto anche ricercare quale influenza potesse avere la puntura al IV ventricolo sulla tolleranza del rene del coniglio per l'ovoalbumina. Analogamente a quanto ha osservato Micheli (12) ho veduto che, anche introducendo nello stomaco di conigli enormi quantità di albume d'uovo (50-60 cmc.), non si produce albuminuria. Mi sono servito in queste esperienze di animali ro-

busti del peso di 3-4 kg., e per la ricerca specifica dell' ovoalbumina ho preparato un siero attivo, preparato secondo le norme dettate da Ascoli (13), injettando progressivamente per molto tempo sotto cute ai conigli da 2 a 15 cmc. d'albume d'uovo. Ho ottenuto in tal modo sieri specifici molto sensibili, che sperimentavo in termostato in piccoli tubetti a contatto dell'urina di coniglio, valendomi della *reazione zonale* proposta da Ascoli, e stabilendo controlli con urina di coniglio normale o semplicemente albuminurico.

In conigli provati alla tolleranza verso l'ingestione delle suddette quantità di ovoalbumina, ho punto il IV ventricolo dopo avere introdotto il mattino nello stomaco dell'animale digiuno quantità uguali o anche un po' minori del solito, di bianco d'uovo fresco. In sei esperienze fatte ho veduto due volte che nell'urina erano comparse dopo la puntura piccole quantità di ovoalbumina, senza che contemporaneamente vi fosse glicosuria, ma soltanto discreta poliuria.

In altri due casi invece nei quali non mi riuscì di riscontrare ovoalbumina nell'urina dopo la puntura, trovai invece glicosio e acetone. Ecco un campo aperto a interessanti indagini, che io non ho potuto compiere.

Il coniglio tollera, come si sa, molto meno che per bocca, al pari di molti altri animali, l'uomo compreso, injezioni sottocutanee di ovalbumina. Tuttavia piccole quantità di ovoalbumina diluita a parti eguali con la soluzione fisiologica (1-5 cmc. di tale diluizione) possono essere injettate senza veder comparire albuminuria, e senza che il siero specifico produca il caratteristico anello al termostato. Injettando in questi animali immediatamente prima o immediatamente dopo la puntura del IV ventricolo, sottocute, le quantità di ovoalbumina, che tolleravano bene prima dell'operazione, si vede generalmente che una piccola, sempre molto piccola, parte viene emessa con l'urina nelle prime 3-5 ore dopo l'operazione.

Non in ogni caso ciò si verifica, verosimilmente perchè bisognerebbe giungere colle quantità di ovoalbumina injettata assai vicino al limite della tolleranza del rene dell'animale per tale sostanza, prima di pungere il IV ventricolo.

E ciò non è facile praticamente ad ottenersi, perchè la tolleranza è variabilissima secondo i soggetti e, una volta verificatasi l'albuminuria per la semplice injezione d'ovoalbumina, sappiamo che gli epiteli renali non sono più integri, diventano permeabili anche alla sieroalbumina e l'animale non può più, a rigore, essere utilizzato per l'esperienza.

In ogni modo dalle mie ricerche ho tratto la convizione che la tolleranza

del rene del coniglio per l'ovoalbumina ingerita o injettata sotto cute può essere diminuita dopo la puntura del IV ventricolo cerebrale.

CONCLUSIONI.

1. Dopo la puntura del IV ventricolo cerebrale, nel coniglio si osserva molto spesso come primo fenomeno una lieve albuminuria (siero-albumina). Contemporaneamente vi può essere poliuria od oliguria, o glicosuria, secondo i casi. Nel sedimento urinario si presentano spesso scarsi cilindri jalini e scarsi globuli bianchi, rarissimamente eritrociti.

2. Nei preparati di rene prelevato dopo la puntura, si osservano anzitutto alterazioni a carico delle cellule dei tuboli contorti e delle anse di Henle. I margini di tali elementi verso il lume del tubo non hanno limiti netti e si presentano talora considerevolmente frangiati fino a formare un reticolo a larghe maglie entro il lume del tubo (fig. 1ª). Secondariamente si vede che la sostanza corticale è iperemica (iperemia attiva) e che i glomeruli sono distesi e pieni di sangue. Qualche volta si osservano ancora emorragie puntiformi *per rhexin* dai capillari della sostanza corticale, in seguito al repentino aumento della pressione sanguigna intrarenale (fig. 2ª). (Per le figure vedi la tavola alla fine del lavoro).

3. L'iperemia attiva del rene non produce in ogni caso poliuria. D'altra parte vi sono casi di iperemia attiva con oliguria. È necessario ammettere che, per la puntura del IV ventricolo, il sistema nervoso spieghi un'azione diretta sulla secrezione urinaria. L'ipotesi che ciò avvenga per mezzo di una modificazione transitoria del normale riassorbimento dell'acqua nei canalicoli urinari, trova appoggio nelle alterazioni dei tubuli contorti e delle anse di Henle, riscontrate costantemente.

4. Anche l'albuminuria non può essere conseguenza dell'iperemia attiva del rene, ma è dovuta verosimilmente ad un'azione diretta del sistema nervoso sulla nutrizione degli epitelî renali, non essendo escluso che possa dipendere da una modificazione transitoria della crasi sanguigna.

5. La puntura del IV ventricolo può diminuire la tolleranza del rene del coniglio per l'ovoalbumina introdotta nello stomaco o sotto cute.

Oltre le citate opere di C. BERNARD si consultino i seguenti Autori:

1. VULPIAN. *Lec. sur l'App. vasom.* T. I, II. Paris, 1875.
2. KREHL. Patholog. Physiologie, Leipzig, 1904.
3. COHNHEIM. *Patologia generale.* Napoli, 1892.
4. METZNER in NAGEL. Handb. d. Phys. d. Menschen. 1905.
5. FRUGONI e PEA. Lo Sperimentale, 1906, n. 1.
6. FRIEDENTHAL. Archiv. d. Scien. Biol. de St. Pét., T. XI, 1904.
7. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano, 1904, vol. II.
8. BETCHEREW. Arch. d. Phys., 1894.
9. MURRI. Riv. Clin. di Bologna, 1879-80.
10. GLEY in BOUCHARD. *Patolog. generale.* Trad. italiana, vol. III, parte 2ª, pag. 137 e seg.
11. CHARRIN. Ibid., pag. 181, e seg.
12. MICHELI. Riv. Crit. di Clin. Med., 1905, n. 12-13.
13. ASCOLI. La Clinica medica italiana, 1902, n. 1.

IV.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA IN ROMA

Le piastrine del sangue nella infezione malarica

per il dott. GIACINTO FORNACA.

Il reperto numerico delle piastrine del sangue, secondo il Determann, non è caratteristico di questa o di quella malattia, ma è solo in rapporto col potere di distruzione maggiore o minore che un dato processo morboso è in grado di esplicare a danno dei globuli rossi.

Il Giudiceandrea invece ha trovato che nel tifo le piastrine si comportano in modo tipico e costante per ciascun periodo della malattia, tanto che il loro andamento può avere un certo valore diagnostico. Perciò questo autore consiglia di studiare le modificazioni delle piastrine nei vari processi morbosi, sia per controllare l'opinione del Determann, sia per portare un contributo utile alla ricerca della origine delle piastrine.

Seguendo il consiglio del Giudiceandrea, io ho voluto studiare il modo di comportarsi delle piastrine nella infezione malarica, approfittando dei molti malati di malaria che durante l'estate scorso han cercato ricovero nell'ospedale di Santo Spirito in Sassia ove allora prestavo servizio.

Le mie ricerche sono state fatte su 45 malarici, ma solo 30 di essi ho potuto studiare in modo completo, in vari momenti del male, per molto tempo. Un tal numero di osservazioni mi sembra sufficiente per poteren trarre delle conclusioni, e per compensare gli errori in cui inevitabilmente si incorre in queste ricerche.

Il sangue è stato preso nella maggior parte dei casi mediante la puntura del polpastrello del medio o del lobulo dell'orecchio, e, in otto casi, direttamente da una vena, seguendo l'ammaestramento del Dionisi che ha dimostrato le variazioni degli elementi figurati del sangue nella malaria per le frequenti modificazioni di calibro dei piccoli vasi.

Riguardo al metodo di colorazione delle piastrine ho scelto quello del Giudiceandrea (violetto di metile in soluzione acetica) col quale le piastrine appaiono nette ed evidenti, colorate in violetto carico: i globuli bianchi sono colorati anch'essi sia nel protoplasma che nei nuclei: i globuli rossi appaiono scolorati e trasparenti.

Per la numerazione ho seguito il sistema del Rabl, cioè ho fatto prima la conta dei leucociti col Thoma-Zeiss, poi ho contato il numero delle piastrine per millimetro cubo ed ho stabilito il rapporto tra i due elementi. Per evitare il più possibile le inesattezze ho sempre contato numerosi campi microscopici sì che il rapporto risulta più esatto.

In ogni esame ho anche tenuto conto della forma, della grandezza (in rapporto ai globuli rossi), del modo di aggrupparsi delle piastrine.

Senza entrare nelle questioni che da Bizzozzero in poi sono state sollevate per l'origine e per le variazioni degli ematoblasti, io non tratterò che il modo di comportarsi di essi nell'infezione malarica.

Pochi osservatori han rivolto la loro attenzione a questo argomento e le loro ricerche sono assai limitate e si riferiscono a pochissimi casi: le conclusioni cui giungono sono discordi le une dalle altre e spesso addirittura contrarie.

Hayem ha osservato che nella malaria le piastrine vanno sempre progressivamente diminuendo di numero quanto più dura l'infezione.

Una diminuzione l'ha notata anche Castellino il quale però, nel periodo della rigenerazione del sangue, ha visto che le piastrine aumentano.

Türk ha studiato le modificazioni quantitative degli ematoblasti in quattro casi di malaria. Questo osservatore conclude che nell'infezione malarica le piastrine non subiscono grandi modificazioni numeriche: in un solo caso, a decorso cronico, ha notato un lieve aumento che si andava accentuando nei giorni successivi alla somministrazione del chinino.

Marchiafava e Bignami non trattano in un capitolo a parte delle varia-

zioni delle piastrine nei malarici, ma là ove parlano delle gravi anemie secondarie della malaria cronica asseriscono che l'esame del sangue rivela presenza di globuli rossi nucleati, di globuli rossi più grandi del normale, diminuzione dei leucociti, aumento delle piastrine.

Recentemente Lucibelli, nelle sue note di ematologia dice che gli ematoblasti divengono più numerosi nella clorosi e nelle anemie in genere, ma diminuiscono nel tifo, nelle cachessie e nella malaria.

Studiando le modificazioni delle piastrine nei processi febbrili in generale Afanassiew prima e poi Fusari hanno concluso che gli ematoblasti durante la febbre, subiscono un decremento.

Pizzini e L. Fornaca ricercando il modo di comportarsi delle piastrine nella febbre, hanno esaminato il sangue di tubercolosi, polmonitici, tifosi, eresipelatosi ed anche di due malarici di cui uno affetto da terzana ed uno da quartana. Vengono alle seguenti conclusioni generali:

I. — Durante i processi febbrili (anche nella tubercolosi e nella polmonite, al contrario di ciò che credeva Afanassiew) le piastrine subiscono una diminuzione.

II. — La diminuzione è tanto maggiore quanto più rapido è il decorso dell'apiressia: nell'accesso malarico, che ha decorso brevissimo, le piastrine diminuiscono fino a sparire dal circolo.

III. — La diminuzione delle piastrine è in rapporto diretto coll'altezza della temperatura ed inverso col numero dei leucociti.

IV. — Dopo le malattie febbrili le piastrine tendono ad aumentare al di sopra della media normale.

Ho voluto riportare qui per intero le conclusioni di Pizzini e L. Fornaca e perchè essi hanno esaminato due malarici e perchè, come esporrò più tardi, ho trovato che le piastrine nell'infezione malarica studiata in un numero di casi molto maggiori, seguono esattamente alcuni di quegli enunciati esposti dai due osservatori in parola.

Riporto ora, secondo l'ordine con cui ho eseguito le ricerche, le modificazioni numeriche e morfologiche delle piastrine del sangue dei 30 malarici da me studiati.

Osservazione I. — V... G..., di anni 18, muratore. Entra il 15 giugno 1907. Sala De Matteis, n. 13.

Mai avuto malaria negli anni precedenti. È forte bevitore. Da circa un mese lavora ad Ostia. Da 10 giorni è preso da febbre violenta preceduta da brivido a tipo terzanario. Ha cefalea ed un po' di tosse.

Polmoni normali. *Cuore* normale. *Fegato:* si palpa il polo inferiore nelle

profonde inspirazioni. *Milza:* superiormente giunge alla ottava costola sulla ascellare media; anteriormente alla ascellare anteriore; inferiormente si palpa un dito sotto l'arcata costale: è liscia, indolente.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	40°.1	7548	103.452
II » . . .	37°.0 (sudore)	7296	97.822
III » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	6566	97.954

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

Osservazione II. — T... A..., di anni 25, ferroviere. Entra il 25 giugno 1907. Sala Lancisi, n. 64.

Non precedentemente malarico. Viaggia da un mese da Roma a Palo ove pernotta spesso. Da 20 giorni ha febbre preceduta da brivido e seguìta da sudore, cefalea, adinamia.

Polmoni: segni di lieve enfisema. *Cuore* normale. *Fegato* normale. *Milza:* si palpa il bordo inferiore all'arcata costale; è indolente.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.8	5930	203.060
II » . . .	37°.2 (brivido)	5000	182.980
III » . . .	39°.3	4836	80.690
IV » . . .	37°.4 (sudore)	4710	98.746
V » . . .	37°.2 (sudore)	4828	160.404
VI » . . .	36°.6 (dopo 7 giorni)	5880	210.750

Osservazione III. — P... A..., di anni 15, contadino. Entra il 21 giugno 1907. Sala Santa Maria, n. 37.

Mai precedentemente malarico. Da 15 giorni lavora con il padre in una tenuta a Portonaccio e da una settimana circa ha febbre preceduta da brivido intenso, cefalea, vomito. Nel passato ha avuto una polmonite a sinistra.

Stato generale scadente; nulla a carico dei *Polmoni*. *Cuore*: primo tono soffiante, secondo normale in tutti i focolai. *Fegato:* non si palpa; la pressione nella regione epatica riesce dolorosa. *Milza:* si palpa il polo inferiore due dita sotto l'arcata costale: è dolente e alquanto aumentata di consistenza.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.8	7632	230.115
II » . . .	38°.8 (1)	5846	106.076
III » . . .	37°.3 (sudore)	5098	109.986
IV » . . .	37°.0 (sudore)	6470	162.232
V » . . .	36°.6 (dopo 7 giorni)	7250	198.948

(1) 2 gr. di chinino *per os.*

Osservazione IV. — F... L..., di anni 30, carrettiere. Entra il 28 giugno 1907. Sala Santa Maria, n. 81.

Malarico recidivo: dimora a Fiumicino da un mese: ha febbre tutte le sere.

Nulla a carico del *Cuore, Polmoni, Fegato. Milza:* palpabile due dita sotto l'arcata costale; superiormente essa giunge alla settima costola sulla ascellare media; anteriormente sulla ascellare anteriore.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	40°.4	6738	115.822
II » . . .	39°.8 (1)	6858	120.174
III » . . .	37°.1 (sudore)	6232	182.326
VI » . . .	36°.3 (dopo 7 giorni)	5994	208.458

(1) Un grammo di chinino per iniezione.

Osservazione V. — V... C..., di anni 38, vaccaro. Entra il 9 luglio 1907. Sala Baglivi, n. 45.

Ha avuto malaria due altre volte: a 18 anni ed a 25. Sifilitico. Da 10 anni godeva buona salute poichè è rimasto sempre in città; andato ad esercitare il suo mestiere in una tenuta a 2 km. fuori porta Portese, da otto giorni ha febbre preceduta da brivido e seguìta da sudore intenso.

Nulla al torace. Nulla al *Fegato. Milza:* si palpa all'arcata costale il polo inferiore.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	38°.9 (1)	4820	82.790
II » . . .	37°.0	5360	162.457
III » . . .	36°.5 (dopo 7 giorni)	5280	183.480

(1) 1 ½ gr. di chinino per iniezione.

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

Osservazione VI. — B... D..., di anni 37, contadino. Entra il 14 luglio 1907. Sala Lancisi, n. 23.

Malarico da quattro anni. Lavorava alla Magliana; da 10 giorni è stato preso da febbre intermittente.

Nulla a carico dei *Polmoni*. *Cuore:* soffio sistolico alla punta. *Fegato* ingrandito. *Milza:* grosso tumore.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.5 (brivido)	4850	255.654
II » . . .	39°.7	4620	232.486
III » . . .	37°.2 (sudore)	4686	162.324
IV » . . .	36°.8 (dopo 7 giorni)	5488	286.080

Osservazione VII. — R... C..., di anni 18, contadino, Entra il 15 luglio 1907. Sala Baglivi, n. 29.

Non ha mai dimorato nei luoghi malarici. Recandosi a piedi da Tivoli a Roma ha pernottato all'aperto nella località dei Sette Camini. Da sei giorni ha febbre alta preceduta da brivido.

Nulla a carico dei *Polmoni*, del *Cuore*, del *Fegato*. *Milza:* si palpa all'arcata costale nelle profonde inspirazioni: essa è un po' dolente.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	37°.0 (brivido)	4936	162.840
II » . . .	39°.5	4818	151.328
III » . . .	37°.3 (sudore)	4520	160.494
IV » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	5830	215.864

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

Osservazione VIII. — V... A..., di anni 55, mugnaio. Entra il 3 agosto 1907. Sala Giardinetto, n. 77.

Ha sofferto di polmonite due volte e di tifo anche due volte. Mai malaria. Sifilitico. Tornato dall'America da un mese, esercitava il suo mestiere in un mulino a Portonaccio. Da 25 giorni ha febbre alta, con brivido e sudore nella remissione.

Qualche rantolo a grosse bolle inspiratorie ed espiratorie alla base del polmone destro. *Cuore* normale. *Fegato* normale. *Milza*: si palpa un dito sotto l'arcata costale durante le inspirazioni profonde.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.7	6856	176.483
II » . . .	37°.0 (brivido)	6340	176.200
III » . . .	38°.6	4936	138.364
IV » . . .	37°.2 (sudore)	4950	130.158
V » . . .	36°.6 (dopo 7 giorni)	7320	182.346

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

OSSERVAZIONE IX. — M... S..., di anni 18, manovale. Entra il 5 agosto 1907. Sala Santa Maria, n. 19.

Non ha mai avuto malaria; ha sempre goduto buona salute. Da tre mesi lavora alla Magliana. Fin da un mese fa è stato colto da febbre a tipo irregolare prima, ma che da una settimana lo affligge continuamente. Essa è preceduta da un brivido intenso ed è seguìta da sudore abbondante.

Nulla ai *Polmoni* ed al *Fegato*. *Cuore*: leggero soffio sulla polmonare: nulla alla punta. *Milza*: si palpa il polo inferiore due dita di sotto dell'arcata costale: è dura, leggermente dolente, superiormente giunge sulla ascellare media alla settima costola; anteriormente giunge poco innanzi alla ascellare anteriore.

Sangue: terzana primaverile.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	40°.6	7590	82.452
II » . . .	37°.2 (1)	7236	223.674
III » . . .	36°.3 (brivido)	6598	118.798
VI » . . .	36°.2	6764	102.936
V » . . .	36°.3 (dopo 7 giorni)	6642	204.182

(1) 1 gr. di chinino per iniezione.

OSSERVAZIONE X. — F... C..., di anni 16, manovale. Entra li 8 agosto 1907. Sala De Matteis, n. 11.

Non ha ma avuto malaria, nè altri mali degni di nota. Da un mese lavora nelle fornaci fuori di porta Cavalleggieri. Da una settimana è colto, a giorni alterni, da forte febbre preceduta da brivido e seguìta da profuso sudore.

Nulla a carico del torace e del *Fegato*. *Milza*: inferiormente deborda di quasi due dita; superiormente giunge alla settima costola sulla ascellare media; anteriormente all'ascellare anteriore.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.1	6930	127.432
II » . . .	37°.1 (brivido)	6598	113.724
III » . . .	40°.1	7110	234.454
IV » . . .	40°.3	7250	256.126
V » . . .	38°.2 (1)	7168	210.130
VI » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	6998	198.898

(1) 1.50 gr. di chinino per iniezione.

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

OSSERVAZIONE XI. — C... B..., di anni 12, contadino. Entra il 15 agosto 1907. Sala Viale, n. 16.

Non ha mai avuto in precedenza febbri malariche. In questi ultimi giorni

ha lavorato a Lunghezza. Da sette giorni ha febbre alta non preceduta da brividi.

Organi toracici normali. *Fegato* normale. La *milza* deborda circa due dita dall'arcata costale; il polo inferiore si palpa, duro, liscio, indolente; superiormente giunge alla settima costola, anteriormente alla papillare.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	36°.5	6240	137.280
II » . . .	39°.5	5090	71.260
III » . . .	38°.2	6200	115.200
IV » . . .	36°.2 (brivido)	6580	182.300
V » . . .	39°.3	6820	63.730
IV » . . .	36°.8 (dopo 7 giorni)	7150	153.860

OSSERVAZIONE XII. — S... V..., di anni 20, contadino. Entra il 16 agosto 1907. Sala Lancisi, n. 38.

Ha avuto malaria all'età di 12 anni e per la durata di due anni: poi dice d'essere stato sempre bene ed ha lavorato nell'Umbria. Da 15 giorni circa lavora ad Ostia. Da cinque giorni ha febbre, cefalea.

Segni di lieve catarro bronchiale diffuso. *Cuore*, *Fegato* normali. *Milza*: polo inferiore alla ombellicale trasversa; anteriormente rasenta la linea mediana.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	36°.5	5838	115.016
II » . . .	37°.2	4988	121.660
III » . . .	39°.0 (1)	4860	83.920
IV » . . .	36°.7 (dopo 7 giorni)	5930	134.828

(1) 2 gr. di chinino *per os*.

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

OSSERVAZIONE XIII. — R... L..., di anni 31, carrettiere. Entra il 24 agosto 1907. Sala Viale, n. 13.

Due anni fa alla Magliana ha contratto febbri malariche di cui è guarito dopo essere rimasto ricoverato all'ospedale quasi un mese. Attualmente lavorava a Passo Genovese (Terracina) ed a Conca. Da quattro giorni ha di nuovo febbre quasi tutti i giorni e forti dolori alle ossa.

Nulla a carico del *Cuore*, dei *Polmoni*, del *Fegato*. La *Milza* si palpa, nelle

profonde inspirazioni, subito al disotto dell'arcata costale. Superiormente giunge alla ottava costola, anteriormente alla ascellare anteriore.

Sangue: negativo.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	39°.9	7532	63.930
II » . . .	37°.4 (sudore)	7340	88.756
III » . . .	36°.5	6836	115.434
IV » . . .	36°.3 (dopo 7 giorni)	6748	158.794

Osservazione XIV. — T... V..., di anni 22, bracciante. Entra i 30 agosto 1907, vi rientra il 14 ottobre 1907. Sala Viale, nn. 12 e 27.

Anche due anni fa ha avuto febbre malarica. In questo estate ha lavorato a Porto (Fiumicino). Da otto giorni è stato nuovamente assalito da febbre non preceduta da brividi. La seconda volta ritorna all'ospedale perchè, dopo un periodo di benessere, è nuovamente ripreso dalle febbri.

Cuore: Punta al sesto spazio un po' infuori della mammillare, a destra deborda quasi un dito: primo tono strisciante, secondo sdoppiato e sulla polmonare e sulla aorta. *Polmoni* negativi. *Fegato* normale. *Milza* deborda due dita dall'arcata costale.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	40°.1	8320	65.840
II » . . .	37°.2 (sudore)	8116	79.326
III » . . .	36°.5	7842	89.544
IV » . . .	36°3 (dopo 7 giorni)	6994	99.898

Osservazione XV. — P... A..., di anni 44, vaccaro. Entra il 4 settembre 1907. Sala Viale, n. 4.

Non ha mai sofferto alcun male nell'infanzia e nell'adolescenza. Cinque anni fa ha avuto pleurite sinistra. Da tre anni lavora a Grotta Perfetta fuori porta San Paolo. Non mai contratto malaria. Solo sette giorni fa è stato preso da cefalea e febbre preceduta da brivido.

Nulla nel *Cuore* e nei *Polmoni*. *Fegato* normale. *Milza*: si palpa due dita al di sotto dell'arcata costale: superiormente giunge alla sesta costola; anteriormente alla mammillare.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.3	6824	123.782
II » . . .	39°.5	7362	64.856
III » . . .	37°.0 (sudore)	7156	88.894
IV » . . .	36°.8 (dopo 7 giorni)	6778	134.466

OSSERVAZIONE XVI. — T... A..., di anni 59, fornaciaro. Entra il 4 settembre 1907. Sala Viale, n. 29.

Da giovane ha avuto cinque-sei anni di seguito la malaria che poi, con intervalli di parecchi anni, lo ha afflitto molte altre volte, tanto che l'infermo non rammenta più il numero delle recidive. Attualmente lavorava alla Magliana: non faceva la profilassi col chinino. Da tre giorni ha febbre non preceduta da brivido ma seguita da sudore profuso. È luetico, non ha avuto altri mali degni di nota.

Cuore: secondo aortico metallico. *Polmoni* normali. *Fegato* ingrandito, a superficie liscia, dura, indolente. *Milza*: sporge due dita dall'arcata costale.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.2	6930	127.832
II » . . .	39°.9	7326	55.898
III » . . .	37°.0 (sudore)	6784	84.976
IV » . . .	36°.5 (dopo 7 giorni)	6896	137.972

OSSERVAZIONE XVII. — C... A..., di anni 34 muratore. Entra il 6 settembre 1907. Sala Santa Maria, n. 60.

Ha già avuto malaria più volte negli anni scorsi: non altri mali degni di nota: lavora a Maccarese: da un mese ha nuovamente febbre.

Individuo cachettico. *Cuore:* soffio sistolico sulla punta: nulla negli altri focolai. *Polmoni:* sani. *Fegato*: in alto a limiti normali; in basso si palpa nelle profonde inspirazioni. *Milza*: il suo polo superiore, sull'ascellare media, giunge alla sesta costola; anteriormente giunge sulla parasternale sinistra; inferiormente si palpa dura, liscia, indolente, circa quattro dita sotto la linea ombellicale trasversa.

Sangue: negativo.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.8	5276	122.346
II » . . .	36°.7 (brivido)	5224	99.898
III » . . .	39°.3	5008	86.544
IV » . . .	37°.0 (sudore)	5148	82.322
V » . . .	36°.2 (dopo 7 giorni)	5256	168.578

OSSERVAZIONE XVIII. — P... G..., di anni 31, contadino. Entra il 17 settembre 1907. Sala Giardinetto, n. 91.

Mai malaria nel passato. Da circa 8 giorni lavora alla Magliana ed ha febbri un giorno sì ed uno no. Ha sofferto tre volte di tifo.

Nulla a carico degli organi toracici. La *Milza* si palpa un dito al disotto dell'arcata costale. *Fegato* nei limiti normali: è un po' dolente.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	40°.1	4820	77.950
II » . . .	37°.1 (sudore)	4730	184.860
III » . . .	36°.5 (dopo 7 giorni)	5108	195.960

OSSERVAZIONE XIX. — S... G..., di anni 20, contadino. Entra il 20 settembre 1907. Sala Viale, n. 19.

Non ha mai avuto malaria prima d'ora. Attualmente si trova a fare il guardiano a Formello (Storta) ove va tutti gli anni. Dal giorno 8 settembre è stato colto da febbre irregolare non preceduta da brivido nè seguita da sudore.

Cachessia notevole. Nulla a carico del *Fegato*, del *Cuore*, dei *Polmoni*. *Milza:* si palpa alla ombellicale trasversa, dura, indolente; anteriormente giunge alla parasternale, superiormente alla sesta costola.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	36°.5	9200	377.200
II » . . .	37°.2 (brivido)	8740	269.350
III » . . .	39°.4	8520	125.630
IV » . . .	40°.1	8628	79.580
V » . . .	38°.6	7980	78.825
VI » . . .	37°.0 (sudore)	8140	96.892
VII » . . .	36°.5 (dopo 7 giorni)	8379	297.806

OSSERVAZIONE XX. — L... G..., di anni 24, vaccaro. Entra il 25 settembre 1907. Sala Alessandrina, n. 25.

Ha già avuto due volte malaria: lavorava a Sette Camini, fuori porta San Lorenzo. Da circa 8 giorni è colto quotidianamente da febbre preceduta da brivido e seguìta da profuso sudore.

Nulla a carico degli organi toracici. *Fegato:* normale. *Milza:* limiti superiore e anteriori normali. In basso si palpa all'arcata costale nelle profonde inspirazioni.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	37°.5	8230	105.402
II » . . .	38°.3	8246	100.026
III » . . .	37°.0 (sudore)	8174	112.584
IV » . . .	36°.8	7934	110.894
V » . . .	36°.1 (dopo 7 giorni)	7946	165.998

OSSERVAZIONE XXI. — P... P..., di anni 23, contadino. Entra il 21 settembre 1907. Sala Viale, n. 12.

Prima di quest'anno non ha mai lavorato in siti malarici. Ha avuto anni fa solamente una febbre tifoide. In questi ultimi tempi lavorava a Campo Di Merlo. Non ha mai fatto la profilassi. Da cinque giorni ha febbre quasi continua.

Nulla a carico degli organi toracici e del *Fegato*. La *Milza* si palpa alla arcata costale nelle profonde inspirazioni: anteriormente giunge all'ascellare anteriore: superiormente alla sesta costola. Essa non è dolente.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.5	6598	116.324
II » . . .	37°.0 (brivido)	6360	102.064
III » . . .	39°.1	7430	84.752
IV » . . .	40°.2	7492	63.950
V » . . .	37°.3 (sudore)	6886	93.868
VI » . . .	36°.5 (dopo 7 giorni)	6252	121.316

OSSERVAZIONE XXII. — N... R..., di anni 16, manovale. Entra il 22 settembre 1907. Sala Viale, n. 4.

Non ha mai avuto malaria Da circa un mese e mezzo è stato preso da febbre precèduta da brivido e seguìta da sudore.

Nulla a carico degli organi toracici e del *Fegato*. La *Milza* nelle profonde inspirazioni si palpa all'arcata costale. Anteriormente giunge quasi all'ascellare anteriore; superiormente arriva al margine inferiore della sesta costola.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	38°.5	4160	74.880
II » . . .	36°.5 (sudore)	5520	186.800
III » . . .	36°.8	5730	235.632
IV » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	5790	320.086

OSSERVAZIONE XXIII. — M... R..., di anni 36, vaccaro. Entra il 3 ottobre 1998. Sala Viale, n. 15.

Ha contratto una prima volta malaria a 15 anni: ha avuto il tifo a 22 anni. Attualmente lavorava a Grotta Perfetta. Da tre mesi ha febbre quasi continua: ha cefalea, debolezza, diarrea di quando in quando.

Nulla a carico degli organi toracici e del *Fegato*. *Milza:* si palpa il polo inferiore nelle profonde inspirazioni: è un poco dolente.

Sangue: negativo.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	36°.3	7542	122.464
II » . . .	37°.0 (brivido)	7484	103.532
III » . . .	38°.3	7592	91.628
IV » . . .	37°.1 (sudore)	7660	91.758
V » . . .	36°.6 (dopo 7 giorni)	7696	158.992

OSSERVAZIONE XXIV. — R... L..., di anni 26, contadino. Entra il 10 ottobre 1907. Sala Viale, n. 17.

Ha già avuto altre tre o quattro volte malaria: attualmente lavorava a Decima. Dalla scorsa settimana è stato preso da febbre un giorno sì ed uno no.

Organi toracici normali. *Fegato:* normale. *Milza:* in alto giunge alla sesta costola sull'ascellare anteriore; in avanti raggiunge la mammillare. In basso si palpa circa due dita sotto l'arcata costale.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	39°.2	7846	80.426
II » . . .	37°.0 (sudore)	7494	104.092
III » . . .	36°.4	6958	115.836
IV » . . .	36°.3 (dopo 7 giorni)	6892	230.604

OSSERVAZIONE XXV. — T... M..., di anni 58, bracciante. Entra l'11 ottobre 1907. Sala Flajani, n. 39.

A 18 anni ammalò per la prima volta di febbre malarica. Per tre inverni consecutivi ha avuto polmonite a sinistra. È bevitore. Nell'estate scorsa ha lavorato ad Ostia ed a Ponte Galera. Da 15 giorni ha febbre a freddo, quotidiana.

Cuore, Fegato, Polmoni: sani. *Milza:* si palpa circa due dita sotto l'arcata costale: è dura, indolente: in alto giunge alla sesta costola.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
I esame . . .	36°.3 (brivido)	7548	126.456
II » . . .	38°.2	8230	86.748
III » . . .	39°.8	8350	75.842
IV » . . .	37°.1 (sudore)	8122	93.756
V » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	7544	259.320

Osservazione XXVI. — A... G..., di anni 23 bracciante. Entra il 12 ottobre 1907. Sala Flajani, n. 52.

Nell'agosto scorso è stato a lavorare a Fiumicino; il 12 dello stesso mese è stato preso da febbre forte a freddo per cui ricoverò all'ospedale per 12 giorni. Uscì e vi rientrò di settembre per 27 giorni. Uscì di nuovo al 7 del corrente mese, ma, ripreso dalla febbre, vi ritorna subito.

Nulla a carico degli organici toracici. *Milza:* si palpa un dito sotto l'arcata costale.

Sangue: terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	37°.0 (brivido)	6828	98.546
II » . . .	39°.1	7546	79.654
III » . . .	38°.5	7268	86.410
IV » . . .	37°.2 (sudore)	6584	110.464
V » . . .	36°.3	7122	168.538
VI » . . .	36°.3 (dopo 7 giorni)	7874	215.356

Osservazione XXVII. — P... C..., di anni 23, vaccaro. Entra il 12 ottobre 1907. Sala Flajani, n. 58.

Sei o sette anni fa ha già avuto malaria; attualmente lavorava fuori Porta San Sebastiano. Da 15 giorni ha febbre, preceduta da lieve brivido ed a tipo irregolare.

Polmoni: sani. *Cuore:* punta nel quinto spazio, soffio lieve, sistolico alla punta, secondo tono sulla polmonare accentuato. *Milza;* palpabile sotto l'arcata, indolente. *Fegato:* normale.

Sangue: quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.8	8230	260.306
II » . . .	37°.5 (brivido)	7540	228.516
III » . . .	38°.2	7380	220.830
IV » . . .	40°.1	7970	129.566
V » . . .	37°.0 (sudore)	7590	253.938
VI » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	8358	315.020

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

Osservazione XXVIII. — O... P..., di anni 32, muratore. Entra il 15 ottobre 1907. Sala Flajani, n. 61.

Ha contratto lues che ha sempre poco curato. Sei anni fa, a Palidoro, contrasse malaria per la prima volta. Tre anni fa fu nuovamente assalito dalle febbri mentre lavorava a Fiumicino. Ricorso all'ospedale, dopo poco, colto da una colica appendicolare, fu trasferito nella sezione chirurgica e ope-

rato di appendicectomia. È stato bene fino all'estate scorso in cui, lavorando a Fiumicino, fu nuovamente assalito dalle febbri. Perciò viene all'ospedale.

Polmoni, Cuore: normali. *Fegato:* aumentato di volume, dolente alla palpazione, un po' duro. *Milza:* si palpa tre dita sotto l'arcata costale. È indolente.

Sangue : terzana estivo-autunnale.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	39°.3	8320	65.320
II » . . .	37°.1 (sudore)	7836	78.458
III » . . .	36°.2 (id.)	7950	84.744
IV » . . .	36°.4 (dopo 7 giorni)	7928	183.762

OSSERVAZIONE XXIX. — A... F..., di anni 24, contadino. Entra il 16 ottobre 1907. Sala Viale, n. 6.

Già due altre volte è stato colto da infezione malarica. L'estate scorsa ha lavorato a Dragona. Per due volte (un paio di giorni per volta) è stato assalito da febbre. Il 1° settembre u. s., entrò a San Carlo e vi rimase 14 giorni. Da circa 10 giorni ha nuovamente febbre seguìta da sudore, dolore all'epigastrio, diarrea. Perciò viene all'ospedale.

Nulla a carico dei *Polmoni*. *Cuore*: punta al quinto spazio sulla mammillare: toni normali, leggero rinforzo del secondo sulla polmonare. *Fegato:* normale. *Milza :* non si palpa: polo superiore alla sesta costola sull'ascellare media; anteriormente giunge all'ascellare anteriore.

Sangue : quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.3	6540	184.320
II » . . .	37°.0 (brivido)	7030	154.630
III » . . .	38°.2	7620	93.600
IV » . . .	37°.9 (sudore)	7568	102.650
V » . . .	37°.1 (id.)	6898	163.420
VI » . . .	36°.8 (dopo 7 giorni)	6280	215.800

OSSERVAZIONE XXX. — B... E..., di anni 19, manovale. Entra il 18 ottobre 1907. Sala Viale, n. 16.

Non ha mai avuto febbri malariche. Circa due mesi fa ha lavorato a Fiumicino ove contrasse febbri che lo hanno afflitto di continuo quasi tutti i giorni: erano precedute da brivido intenso e seguìte da sudore profuso. Ha fatto la profilassi col chinino di Stato, pare con poca fortuna.

Da tre giorni ripreso da febbre più violenta ed impossibilitato al lavoro, viene all'ospedale.

Notevole cachessia. Si palpa la *Milza*, nelle profonde inspirazioni, un dito sotto l'arcata costale. Nulla a carico dei *Polmoni*, del *Cuore*, del *Fegato*.

Sangue : quartana.

	Temperatura	Numero globuli bianchi	Numero piastrine
	—	—	—
I esame . . .	36°.1	8570	225.310
II » . . .	37°.0 (brivido)	6320	178.976
III » . . .	40°.2	7846	85.322
IV » . . .	37°.3 (sudore)	7570	137.846
V » . . .	37°.0 (id.)	7794	195.522
VI » . . .	36°.8 (dopo 7 giorni)	7936	269.684

N. B. — Il sangue è stato preso direttamente da una vena.

* * *

In base a tutte le ricerche che ho fatto e che sopra ho riportato, credo di potere giungere alle seguenti conclusioni:

I. — La varietà del parassita malarico non ha influenza alcuna sulle modificazioni del numero delle piastrine.

II. — Il numero delle piastrine non subisce variazioni sensibili a seconda che il malarico sia primitivo o recidivo.

III. — Le variazioni numeriche delle piastrine non sono influenzate in alcun modo dalle modalità con cui si estrae il sangue da esaminarsi (direttamente da una vena o dal polpastrello del medio o dal lobulo dell'orecchio).

IV. — Nella malaria le piastrine si colorano con grande facilità e rimangono a lungo colorate e bene distinte, qualunque sia il metodo di colorazione usato (soluzione jodo-jodurata, miscela cromio-osmio-acetica di Flemming, bleu di metilene, tionina, soluzione acetico-metilica).

V. — Durante l'apiressia o prima che s'incominci la chininizzazione il numero delle piastrine è in rapporto diretto con quello dei leucociti e varia seguendo le oscillazioni numeriche di quelli.

VI. — Durante il brivido le piastrine subiscono una sensibile diminuzione numerica.

VII. — La diminuzione è notevolissima durante la febbre e diventa tanto più intensa quanto più elevato è il grado che raggiunge la temperatura.

VIII. — Durante la defervescenza febbrile il numero delle piastrine è in lieve aumento.

IX. — L'aumento si fa più accentuato durante il sudore post-febbrile.

X. — Dopo sette giorni di chininizzazione il numero delle piastrine è

notevolmente aumentato e l'aumento è tanto più forte quanto maggiore è la quantità di chinino somministrata all'infermo e quanto più rapidamente è assorbito il farmaco (iniezioni muscolari o endovenose).

Riguardo alla grandezza, alla forma, al modo di aggruppamento, si rileva:

Le *piccolissime* ($^1/_6$ circa di globulo rosso) sono per lo più molto scarse: se ne trovano in maggior numero durante le temperature febbrili.

Le *piccole* o le *medie* ($^1/_4$ circa di globulo rosso) sono le forme che prevalgono e si rinvengono raramente isolate, per lo più riunite in gruppi.

Le *grandi* ($^1/_2$ circa di globulo rosso) sono rare, talora sono un po' più numerose nell'apiressia e durante la chininizzazione.

Le *piccolissime* e le *grandi* hanno per lo più forma tondeggiante, raramente presentano delle sporgenze e delle rientranze, mentre le *medie* e le *piccole* hanno forma assai irregolare e spesso poliedrica.

* * *

Alcune di queste conclusioni meritano, a mio modo di vedere, che ci si soffermi alquanto a considerarle.

Anzitutto, per la facile colorabilità delle piastrine nella malaria, desidero riportare qui per intero ciò che dice il Lucibelli nelle sue note sopracitate.

« In alcuni casi di anemie gravi croniche e, *spesso nella malaria*, ho potuto osservare che le piastrine, se non divengono molto numerose, almeno si rendono bene evidenti e colorabili anche senza usare artifici di sorta per fissarle ».

In tutte le mie ricerche ho riconosciuto anch'io vero questo fatto, non ostante che spesso abbia cambiato la miscela colorante allo scopo di provare se la facilità alla colorazione non fosse determinata piuttosto dalla qualità della miscela adoperata che da una speciale proprietà delle piastrine nella malaria.

Il Lucibelli dice che un tale potere di colorabilità, « rapida, facile e persistente » delle piastrine nella infezione malarica è molto importante e lo segnala come criterio diagnostico, perchè l'ha constatato in malarici trascurati per lungo tempo ed in gravi condizioni nei quali la diagnosi di malaria non si poteva fare con certezza se non quando, dopo lunghi, assidui, ripetuti esami di sangue, si riusciva a rinvenire il parassita emozoario.

Il Lucibelli ha constatato altresì che nel malarico curato ed in via di guarigione le piastrine mano mano riacquistavano la loro abituale labilità riguardo al colore.

In questo punto il risultato delle mie ricerche non si accorda con le conclusioni del Lucibelli: io non ho rinvenuto, o, almeno, non sono riescito a distinguere nelle piastrine malariche un periodo di più facile colorabilità ed uno successivo di colorabilità meno pronta e meno persistente, ma ho solamente constatato che nella infezione malarica e in ogni periodo di essa, le piastrine si colorano con grande facilità e che rimangono a lungo colorate e bene distinte.

Durante la febbre le piastrine, nella malaria, si comportano tale e quale come nelle altre malattie febbrili, infatti le conclusioni mie collimano perfettamente con quelle già citate di Pizzini e L. Fornaca. La diminuzione notevole delle piastrine durante la febbre è più evidente, anche nella malaria, quando la temperatura è molto alta; dopo la febbre si ha aumento.

Io però non ho notato assenza delle piastrine nel circolo come affermano talora avvenire gli osservatori testè nominati.

L'aumento accentuato e costante degli ematoblasti dopo la chininizzazione era di già stato visto dal Türk, come ho ricordato in principio del presente lavoro: io ho notato che l'aumento è più considerevole se è maggiore la quantità di chinino che prende il malato e che l'aumento stesso diventa ancora più forte quando il chinino è somministrato in modo da venire assorbito più rapidamente.

Confrontando i risultati delle mie ricerche con quelli che il Giudiceandrea ha ottenuto per l'infezione tifoide si rileva come tanto in questa malattia che nella malaria esista costante il rapporto tra febbre e diminuzione delle piastrine, e quello fra defervescenza della temperatura od apiressia e aumento delle piastrine, fatto che, presso a poco, si nota, come abbiamo visto, in quasi tutti i processi morbosi febbrili.

Concludendo, nella infezione malarica, il modo di comportarsi delle piastrine del sangue nei vari periodi della malattia è caratteristico e costante tanto che può anche avere un valore diagnostico di qualche importanza.

BIBLIOGRAFIA.

AFANASSIEW. Citato da PIZZINI e L. FORNACA.

CASTELLINO. Gazzetta degli ospedali, 1891.

DETERMANN. *Klinische Untersuchungen über Blutplättchen.* Deut. Arch. f. klinische Med. 1898, Bd. 61.

DIONISI. *Sulle variazioni degli elementi figurati del sangue nelle febbri malariche.* Policlinico, sez. medica, 1901.

FUSARI. Citato da PIZZINI e L. FORNACA.

GIUDICEANDREA. *L'ematologia nella febbre tifoide.* Libreria del Policlinico, 1903.

HAYEM. *Du sang.* Parigi, 1889.

LUCIBELLI. *Note di ematologia pratica.* La Nuova rivista clinico-terapeutica, 1907.

MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica.* Vallardi, editore.

PIZZINI e L. FORNACA. *Modo di comportarsi delle piastrine del sangue nella febbre.* Riforma Medica, 1894, vol. I.

TÜRK. *Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten.* Wien und Leipzig, 1898.

L. POZZI, resp.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

(48)

Anno XVI. **Roma, giugno 1909** **Vol. XVI-M. (fasc. 6)**

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Nuovo contributo clinico allo studio del Kala-azar in Sicilia

Terza comunicazione del prof. UMBERTO GABBI (1).

In questa mia terza comunicazione sul Kala-azar avrei dovuto dare per esteso le storie cliniche dei casi sommariamente descritti nella prima, ma non mi è possibile a causa di forza maggiore (2). Riferisco invece quelle di altri che avevo già da tempo incominciato a studiare e che solo ora ho potuto condurre a compimento. Una di esse riguarda un giovane di 18 anni che fu per tre mesi accolto nella mia clinica (3). Il reperto della malattia in un giovane mi pare assai importante dal punto di vista scientifico, non solo perchè dimostra che anche in Sicilia vi sono casi nell'adulto come in tutti i paesi caldi dove si osserva la forma clinica in esame, ma anche perchè esso serve ad un giudizio differenziale tra la forma apiretica e la febbrile della cosidetta anemia splenica infantile pseudoleucemica. Poichè chiaro apparisce che se nelle forme apiretiche non si riscontrassero i corpi di Leishmann-Donovan, allora le due varietà dovrebbero essere nettamente staccate inquantochè si tratterebbe di due malattie diverse. Epperciò nemmeno dovrebbero essere modificate le nozioni correnti sull'etiologia dell'anemia splenica infantile pseudoleucemica che non si potrebbe ancora con piena sicurezza dire infettiva.

Prima del resto di esporre alcune considerazioni a questo riguardo e di additare le lacune esistenti nello studio del tema passo ad esporre le storie cliniche dei nuovi casi osservati.

I. Storia clinica. — A... R..., di anni 18, da Barcellona Pozzo di Gotto, contadino, celibe.

Nulla nei precedenti ereditari dell'infermo. Nessun dato di rachitismo o sifilide nei genitori.

---

(1) La prima uscirà nel Centralb. f. Bakteriol. al quale fu mandato nel dicembre 1908.

(2) Il terremoto, in uno colla casa, distrusse anche la mia biblioteca.

(3) Ho in osservazione un altro caso in un uomo di 50 anni. La diagnosi clinica è sicura, ma mi manca il reperto splenico perchè l'interessato non intende di farsi pungere.

Non ha fratelli.

Nato bene, ebbe da piccino a soffrire di disturbi lievi delle vie digerenti e di eczemi del cuoio capelluto. Non ammalò delle comuni malattie esantematiche, ma talvotla soffrì di epistassi. Lavorò nei campi e visse discretamente perchè figlio di coloni in buone condizioni finanziarie. Non abusò di vino: non fu onanista.

La malattia che lo colpì ebbe principio nell'estate del 1907. Lo assalirono delle febbri, che ora venivano col freddo, ora no, e che si allontanavano solo eccezionalmente con abbondanti sudori. Colla febbre si accompagnarono dopo qualche tempo dei disturbi delle vie digerenti: appetito scarso e defecazioni talvolta diarroiche o dissenteriche. Mai dolore agli ipocondrii. Tratto tratto qualche epistassi ed una crescente debolezza ed astenia. La cura col chinino fatta energicamente non dette alcun risultato tanto che la febbre continuò tutta l'estate e l'autunno, assumendo ora tipo intermittente, ora subcontinuo, ora irregolare. Mai disturbi da parte del sistema nervoso e respiratorio. Ai primi d'inverno cominciò a provare cardiopalmo ed affanno nel muoversi o nel salire le scale e comparve un lieve edema perimalleolare. Entrò in clinica il 16 febbraio 1908.

Esame obbiettivo. — Statura proporzionata all'età, costituzione scheletrica un po' gracile, nutrizione scaduta, pelle assai pallida e così le mucose visibili: polso piccolo e frequente, respiro un po' frequente: temperatura febbrile (38.3 al mattino dell'esame).

All'esame del *capo*, nessuna lesione al cranio e cuoio capelluto. La faccia esprime una notevole emaciazione. Occhi profondi incavati con movimenti dei bulbi normali, con pupilla ampia ben reagente ai vari stimoli, sclerotica cerulea. Visione normale. Bocca regolare, denti bene impiantati e sani, gengive tumide, lingua leggermente sporca, umida; nulla alle fauci. Masticazione e deglutizione normali. Sensi specifici integri.

Al *collo:* nulla di abnorme se si eccettui un tipico rumore venoso sulle iugulari.

Al *torace:* nulla a carico dei polmoni; quanto al cuore nessuna lesione organica, ma soffio anemico su tutti i focolai, specialmente forte sulla polmonare.

All'*addome*: già all'ispezione si rivela un discreto aumento di volume, specie nei due quadranti superiori. La parete addominale, mobile col respiro, non presenta rete venosa, ma lieve edema ai fianchi. Al palpamento non si suscita dolore in alcun punto, ma la mano apprezza il margine splenico tre dita sotto la trasversa ombellicale, duro, indolente e rotondeggiante con incisure assai evidenti; la superficie del viscere è dura e liscia, l'area notevolmente ingrandita 23 × 15 cm. La milza è mobile nei cambiamenti del tronco. Col palpamento si apprezza anche il margine epatico regolare, tagliente, indolente sotto l'arco costale circa due dita trasverse; la superficie del viscere è liscia, indolente; l'area ingrandita (14 cm. nel diametro verticale e 8 nel limite sinistro). Nella cavità addominale non liquido, nè tumori.

All'esame degli *arti*: nessuna nota di rachitismo. Agli inferiori lieve edema con piccole macchie di porpora.

Urine. Nulla di abnorme.

Feci. Non sangue, nè uova di anchilostomi.

Sangue. — Emoglobina 4, 1 % (v. Fl. Miesch.).

Globuli rossi 2,753,000.

Leucociti 4079.

Formula leucocitaria: normale.

La ricerca dei parassiti malarici riuscì sempre negativa; mai pigmento melanico, nè leucociti pigmentiferi.

Le sieroreazioni di Whrigt, di Widal, dei bacilli paratifici, di Gärtner e del « coli commune » *negative.*

Intorno a questo caso veramente singolare io debbo fermarmi. L'infermo venne accolto in clinica con diagnosi di febbre malarica. Nei tre mesi che vi restò la febbre ebbe decorso ora intermittente, il più spesso sub-continuo con modici innalzamenti (39.3-39.5) e modiche remissioni (37.3-37.5), pochi i brividi dell'ascensione termica, di solito nulli i sudori. L'esame del sangue fatto ripetutamente, si può dire ogni due o tre giorni, non fece mai constatare la presenza dei parassiti malarici (1). La cura colle iniezioni di chinina, di preparati arsenico-ferruginosi, di atoxyl riuscì nulla. Ogni tanto l'infermo aveva delle gravissime epistassi. Siccome la diagnosi non appariva dover essere che quella di febbre malarica, feci praticare la puntura della milza, ma nessun parassita si rivelò. Ugual risultato in una seconda, fatta ai primi di maggio. Parte dei vetrini preparati col liquido di Nikiforoff furono conservati e dopo qualche tempo vennero, insieme ad altri di bambini con splenomegalia febbrile, colorati col liquido di Laveran,. e si ebbe nettissima la presenza di numerosi corpi di Leishman-Donovan. Si trattava quindi di Kala-azar. Il giovine è morto il 20 febbraio ultimo scorso, ma al mio assistente dottor Spagnolio non fu dalla famiglia permesso di praticare la necroscopia.

La malattia adunque non si riscontra fra noi solo nei bambini, ma anche negli adulti, come del resto era ben logico potesse avvenire.

II. Storia clinica. — N... A..., di anni 3, di Capo d'Orlando (Messina).
I genitori sono sani e robusti.

Il padre trovasi in America ed è, per affermazione del medico, robusto ed immune da sifilide. Madre sana e robusta. Non vi è eredità di rachitismo. Fratelli sani.

La malattia cominciò or sono circa 14 mesi. Fu quasi unicamente costituita dalla febbre, la quale veniva con brividi e rimetteva or sì or no con sudori. Tratto tratto disturbi intestinali diarroici. Contro la febbre, ritenuta malarica, dato l'ambiente, furono usati tutti i preparati di chinino, compreso quello per iniezione. Non se ne ebbe alcun giovamento e nemmeno da cure arsenico-ferruginose. Colla febbre una crescente grave anemia e la presenza di una notevole tumefazione della milza, che sembrò al valente Medico curante giustificatrice della diagnosi. Le forze decaddero e così la nutrizione. Nel passato dicembre periodo di apiressia piuttosto lungo. Poi riprese a periodi la febbre.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica e statura regolari: emaciazione discreta, pallore della pelle e delle mucose notevolissimo. Polso piccolo, debole e frequente; respiro un po' frequente: temperatura febbrile con brevi intervalli di apiressia. (La febbre durante la malattia assunse ora tipo intermittente con brivido iniziale forte e remissione con sudore; ora il subcontinuo ed ora irregolare. Il massimo raggiunto fu a quanto affermarono i dottori Spagnolio e Coniglio il 40.5).

All'esame del *capo*: nessuna anomalia nelle ossa craniche. Faccia atteggiata a sofferenze. Fronte ristretta; occhi incavati con movimenti bulbari completi e sinergici; pupille a reazione normale alla luce; sclerotiche cerulee. Bocca regolare con labbra pallide; denti sani e bene impiantati, gengive tumide, lingua umida; fauci normali. Nessun disturbo alla masticazione e deglutizione.

All'esame del *collo*: qualche ganglio linfatico snodato, indolente e rumori venosi

(1) Risulta da ricerche fatte, e che ripeterò che i parassiti malarici si trovano più numerosi nel sangue periferico dalle 18 alle 6 del mattino.

All'esame del *torace*: apparato respiratorio e cardiaco sani. Sui vari focolai soffio anemico intenso, specie sulla polmonare.

All'esame dell'*addome*: forma tendente alla ovoidale con volume aumentato. La parete non presenta nè sviluppo di rete venosa, nè edema. Al palpamento esso si rivela indolente e cedevole; il margine splenico si incontra duro, rotondeggiante, indolente e con manifeste incisure sotto l'arco costale fin presso la ombellicale trasversa; la superficie del viscere è dura, indolente e l'area notevolmente aumentata (18×13 cm.). Il margine epatico regolare e tagliente si apprezza 4 ½ cm. sotto l'arco costale: il diam. vert. misura 10 cm., il limite sin. cm. 6.

Nel resto dell'ambito addominale nè tumori nè liquido. Non gangli tumefatti all'inguine.

Arti. — Nessuna traccia di rachitismo. Edema lieve agli arti inferiori.

Feci. — Non sangue, nè uova di anchilostomi.

Urine. — Nessun elemento anormale.

Sangue. — In questo caso furono fatti dal dott. Spagnolio — nella qualità di delegato antimalarico — numerosissimi esami del sangue per certificare la diagnosi di malaria, vista l'assoluta resistenza al chinino. Ma il dottor Spagnolio non riuscì mai a trovare nè un parassita nè un granulo di pigmento nè alcun accenno alle classiche alterazioni del sangue della malaria cronica.

Furono negative le siero-diagnosi di Whrigt, e dei bacilli tifici e paratifici.

All'ultimo esame fatto dal dott. Spagnolio si ebbero i seguenti dati:

Emoglobina 5.6 % (v. Fleis.-Miexier);
Globuli rossi 2,931,747;
Globuli bianchi 5890.

Non fu permessa nè la puntura della milza nè quella del fegato. Furono allestiti numerosi preparati del sangue periferico ma non si ebbe alcun risultato positivo col liquido di Laveran e Romanowsky (1).

III. Storia clinica. — G... C..., di anni 3 ½, di Bordonaro (Messina). Non vi è nè lue, nè precedenti di rachitismo nei genitori e negli avi.

Il padre è uomo robusto, la madre pure. Vi sono altri figli che godono buona salute.

La malattia data da circa 13 mesi. Cominciò con una febbre prima lieve e ad andamento sub continuo così da essere ritenuta come una forma tifoidea. Veniva spesso con brividi, con accenno talvolta al tipo intermittente. Alla febbre si associarono talvolta lievi disturbi diarroici e quindi seguì una crescente anemia associata a tumefazione del ventre. La febbre cadeva per alcuni giorni durante i quali l'infermo sembrava rimettersi, ma poi ritornava ora più ed ora meno alta. Fu usato generosamente il chinino, ma inutilmente. Io vidi questo soggetto solo ambulatoriamente in Clinica.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, nutrizione scaduta, pelle pallida e poco elastica, mucose visibili profondamente scolorate. Polso piccolo e frequente; respiro tranquillo e superficiale: temperatura febbrile. (Essa ebbe ed ha un andamento ora intermittente, ora sub-continuo ed ora irregolare come ebbe a riferirmi il valente dott. Castronovo che è curante della famiglia).

All'esame del *capo*: nessuna anomalia di conformazione del cranio. Non deficenza intellettiva, nè sofferenze. La faccia, pallida assai, non è conformata a particolare espressione, nè rivela profonda emaciazione. Tratti fisionomici

(1) Ho potuto pungere la milza il 21 marzo trovandomi a Capo d'Orlando. Allestii vetrini con succo disteso a strato sottile. Furono rinvenuti colla colorazione col Giemsa i corpi di Leishman dal mio assistente Dott. Visentini.

regolari. Occhi con movimenti regolari e completi: sclerotiche cerulee: pupille reagenti ai vari stimoli. Vista normale. Bocca regolare, labbra e gengive pallide: denti sani e bene impiantati. Nulla alle fauci. Sensi specifici integri.

All'esame del *collo*: solo da segnalare rumori venosi.

All'esame del *torace*: apparato respiratorio sano: nessuna modificazione volumetrica del cuore ed all'ascoltazione si rivelano su tutti i focolai soffi anemici.

All'esame dell'*addome*: volume notevole con forma tendente alla ovoidale: ipocondrio sinistro più rilevato del destro. Parete addominale con pelle pallida e tesa e senza angiectasie venose.

Al palpamento si constata il margine anteriore della milza, duro, rotondo, indolente e con incisure evidenti tre dita sopra il pube: il viscere presenta superficie liscia, dura, indolente ed è spostabile agli impulsi della mano e nei cambiamenti di posizione del tronco.

L'area è assai ingrandita (22 × 14 cm.).

Il margine epatico si apprezza tagliente, regolare, indolente due dita sotto l'arco costale: esso è mobile col respiro. L'area si rivela ingrandita (diam. vert. 11 e limite sin. 7 cm.: questo incontra l'ottusità splenica).

Nel resto del ventre nè resistenze, nè liquido, nè dolorabilità. Agli inguini (come alle ascelle) non gangli tumefatti.

Arti. — *a*) superiori: sottili; *b*) inferiori: lieve edema ai malleoli. Non segni di rachitismo.

Urine. — Nulla di anormale.

Sangue. — Furono ottenuti colla conta i seguenti risultati (ottobre 1908):

Emoglob. 5,7 %.

Globuli rossi 2,423,000.

Leucociti 5685.

All'esame a fresco non parassiti, nè traccie di pigmento melanico, nè leucociti pigmentiferi, non globuli rossi ottonati. Le siero-reazioni negative per il m. melitense e per i bacilli tifici e paratifici. Non fu lasciata pungere la milza. Nei numerosi preparati di sangue periferico risultato negativo. Fatto questo che non deve recare meraviglia perchè si sa che i parassiti di Leishman-Donovan non si trovano che eccezionalmente nel sangue (1).

Il non addurre il reperto dei caratteristici parassiti del Kala-azar per non aver potuto praticare la puntura del fegato e della milza, non toglie affatto importanza dimostrativa alla diagnosi. Questa riposa anzitutto sulla sindrome e sulla impossibilità di sostituirne un'altra che abbia miglior fondamento, data l'assenza dei parassiti malarici ed i risultati negativi delle siero-diagnosi di Whrigt e Widal. Si aggiunga che un caso, eguale nella sindrome a quelli che vanno come varietà febbrile nell'anemia splenica infantile pseudo-leucemica e nei quali trovai i noti parassiti, si è verificato là dove additai la esistenza di minuscoli focolai endemici della malattia. Fatto questo che mi sembra assai importante e tale da lasciare l'animo completamente sgombro da dubbi sulla esattezza del diagnostico.

***

Esposte così, con la dovuta ampiezza, le storie cliniche dei nuovi casi osservati, io intendo nuovamente di ritornare sui caratteri differenziali tra

(1) Ognuno sa che anche quando i malati stanno in Clinica non è facile persuaderli ad una puntura splenica. Le difficoltà e le responsabilità sono maggiori nei malati veduti ambulatoriamente.

anemia splenica infantile pseudoleucemica e Kala-azar ed additare alcuni punti del problema diagnostico e curativo che richiedono una larga cooperazione degli studiosi.

Intanto debbono essere ricordati questi due fatti:

1° che nelle regioni tropicali o calde dove domina endemico il Kala-azar si osservano casi anche nell'adulto;

2° che io ne ho osservato un caso anche in Sicilia.

Il lettore comprenderà come questo fatto sia di una grande importanza contro la identità etiologica e clinica delle due varietà, apiretica e febbrile, della anemia splenica infantile. Si dovrebbe presumere che parallelamente alla forma febbrile di Kala-azar che è costante nell'adulto, ve ne possa essere una afebbrile; ma questo non si osserva, nei paesi dove la malattia è endemica, che in maniera del tutto eccezionale. Ciò però non esclude a priori che questo debba o possa essere da noi, ma ognuno vede quanto è stretta di base una tale possibilità. In tal caso l'equivalente clinico nell'adulto dell'anemia splenica infantile non sarebbe, come del resto è già stato affermato, che la forma descritta dal Banti l'*anemia splenica pura*, prima cioè che essa dia origine alla sindrome che va col suo nome. In tal caso io sono autorizzato dal Banti ad affermare che mai egli trovò nei casi suoi i corpi di Leishman-Donovan (1). Vi è identità anatomica e clinica, ragion fatta dell'età, fra l'anemia splenica infantile e quella dell'adulto, e se in quest'ultima non sono in causa i noti parassiti vi è ogni ragione per pensare che non vi siano nemmeno nella forma infantile. A ciò condurrebbe anche il fatto che Pianese solo in quattro su undici esempi ha trovato i noti parassiti, ciò che sembrerebbe indicare che in quelli nei quali il reperto fu negativo non si trattava di Kala-azar. Il Nicolle in tutti i casi sino a qui studiati (2) ha avuto risultato costantemente positivo. Io in un caso della varietà apiretica, una bambina che fu due volte in clinica, ho avuto reperto negativo.

Del resto nei riguardi di questo lato del problema abbiamo altri dati da prendere in considerazione. Il primo è che nell'anemia splenica dell'adulto anche quando si è ai primordi della sindrome di Banti l'atto operativo ha condotto alla guarigione in più di un esempio, perchè si è tolto colla milza il focolaio della malattia. Ora nel Kala-azar i parassiti sono più numerosi nel fegato, epperciò si comprende come i pochi tentativi chirurgici fatti sino a qui non abbiano avuto esito fausto. Il bambino felicemente operato dal D'Antona su proposta di Fede deve essere stato un caso della vera anemia splenica infantile: almeno questo appare molto verosimile. Il secondo dato da considerare è che la infezione da parassiti del Kala-azar non è favorita da rachitismo o da sifilide, almeno questo rilevo dai trattati e dalle monografie che la illustrano. Un terzo infine è che nel Kala-azar non sono segnalate le cirrosi atrofiche che si osservano, con relativa frequenza, complicare l'anemia splenica dell'adulto.

(1) Sono ugualmente autorizzato dal Bignami di Roma ad affermare che anche nell'*anemia perniciosa splenomegalica* da egli osservata e descritta non ha mai trovato i corpi Leishman-Donovan

(2) Sono dieci come egli mi scriveva or non è molto.

La necessità di un'ultima parola intorno alla identità o meno delle due varietà, febbrile ed apiretica, dell'anemia splenica dei bambini (pseudoleucemica od infantile che dir si voglia) s'impone non solo dal punto di vista della conoscenza, ma anche e sopratutto negli intenti curativi. Si è proposto in passato l'intervento chirurgico in questa infezione e lo si potrebbe proporre ancora, ma bisogna assolutamente stabilire prima se si tratta della varietà febbrile, perchè in tal caso è di Kala-azar che si tratta, ammenochè non sia la varietà apiretica temporaneamente complicata da febbre. Nel primo caso eliminando la milza non si elimina affatto la malattia, è bene ricordarlo. Se, come si è da taluno affermato, le due varietà si staccano da un tronco etiologico comune, allora in nessun caso si può parlare di terapia chirurgica. Io dissento però, e ne ho date le ragioni, da questa veduta, ma ognuno vede come si imponga la necessità di ricercare nei casi apiretici dell'anemia splenica infantile i corpi di Leishman-Donovan!

E non solo dal punto di vista dell'indicazione chirurgica questa ricerca deve essere istituita, ma anche nell'interesse, ripeto, della verità scientifica. Se l'anemia splenica infantile pseudoleucemica che si osserva nei paesi del Nord è identica clinicamente ed etiologicamente alla varietà apiretica che si osserva da noi e che a Napoli si qualifica col nome di anemia splenica infettiva dei bambini; se le due varietà hanno un comune ceppo etiologico, allora non si potrà più affermare che il Kala-azar è una malattia *tropicale* come si è fatto sino a qui!

La soluzione del problema si impone adunque sotto molteplici aspetti. I casi della malattia in esame sono poco frequenti da un lato, e dall'altro le mamme sono non poco restìe a lasciar pungere la milza ai loro bambini. Ragione questa per la quale io dico che all'invocata soluzione debbono concorrere molti studiosi e specialmente i pediatri, che si trovano ad avere nei loro Istituti casi di questa malattia. Io mi sono a voce e per iscritto rivolto a parecchi di essi e fra le ragioni che mi indussero ad anticipare questa comunicazione, non ultima fu quella di un pubblico invito allo studio di un problema la cui soluzione è reclamata, ripeto, dalla scienza e dalla terapia.

E dalla scienza e dalla terapia anche per un'altra importante questione. Il quadro clinico del Kala-azar combacia quasi del tutto nel bambino come nell'adulto, con quello della malaria grave ed ostinata. Il caso che è descritto nella seconda storia clinica fu per parecchi mesi ritenuto malarico, sebbene il chinino e le cure ricostituenti non avessero giovato a nulla!

Le mie osservazioni (I e II) additano una sorgente di errore sulla quale deve essere richiamata l'attenzione dei prèposti alla lotta antimalarica. Già or sono quasi due anni nella mia relazione sulla campagna antimalarica in provincia di Messina io additai un'altra causa di errore, fino allora ignorata, quella cioè di ritenere subcontinue malariche delle febbri mediterranee. Sono lieto di constatare che Casagrandi in Sardegna (1) abbia confermato quello che un anno prima io avevo già dimostrato.

---

(1) A. CELLI. *La malaria in Italia nel 1907* (Atti della Soc. della mal., 1907).

Mi auguro che le ricerche si iniziino presto per compiere opera utile alla scienza ed alla umanità: alla scienza perchè potranno essere raccolti nuovi elementi alla migliore conoscenza del Kala-azar fra noi; all'umanità perchè in certi malarici — specie bambini — non si insisterà lungamente col chinino quando lo si vedrà inutile sotto qualunque forma e per qualunque via propinato e non si troveranno parassiti malarici nel sangue. Allora una puntura della milza o del fegato dovrà farsi qualora non basti la sindrome a fare la diagnosi di Kala-azar.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. GUIDO BACCELLI

Sull'azione della strofantina

Studio sperimentale e clinico-terapico

per il prof. CARLO ALBERTO CRISPOLTI
aiuto onorario nell' Istituto e libero docente.

Dopo i risultati veramente meravigliosi ottenuti dal prof. Baccelli (1) fino dal febbraio 1907 con la terapia intravenosa della strofantina in due individui prossimi a morire per un gravissimo perturbamento della funzione cardiaca, l'illustre Maestro mi consigliò di intraprendere sotto la sua direzione una serie di ricerche sperimentali e cliniche onde meglio stabilire l'azione della strofantina, studiarne gli effetti negli individui ammalati e gettare così le basi per la sua applicazione terapeutica.

Prima di parlare di esse, mi sia concesso una rapida e breve rassegna dei lavori più importanti eseguiti dai vari autori intorno all'azione della strofantina.

Le prime ricerche sull'azione dello strofanto, risalgono al 1865 e sono dovute al dott. Pelikan (2) di Pietroburgo che visitando a Parigi una esposizione coloniale vide i semi di strofanto spediti dall'Africa insieme ad altre sostanze velenose dal dott. Griffon medico di marina. Ottenuta di questi semi una certa quantità dal direttore della esposizione Aubry-Leconte, ne fece un estratto idro-alcoolico di cui sperimentò l'azione; comunicò poscia all'Accademia delle Scienze di Parigi una sua nota sugli effetti tossici dello strofanto sul cuore.

Nel 1870 il Fraser (3) s'interessò con maggiore accuratezza dell'argomento; egli infatti sperimentando l'azione della tintura di strofanto sul cuore di rana e dell'uomo affetto da vizi cardiaci, potè stabilire che lo strofanto ha un'azione quasi identica a quella della digitale.

Polaillon e Carville (4) nel 1871 con i loro studi sull'estratto idro-alcoolico dei semi di strofanto, giunsero a conclusioni pressochè analoghe a quelle di Fraser.

Langgaard (5) nel 1887 sperimentò sopra i conigli l'azione della tintura di strofanto, per via ipodermica, costatando che iniezioni ipodermiche di tintura di strofanto a piccole dosi non determinano effetto alcuno sulla funzione cardiaca, mentre dosi maggiori determinano un aumento della pressione arteriosa ed una

diminuzione nella frequenza del polso; fatti cotesti che si rendono più evidenti con dosi crescenti, mentre dosi molto superiori, cioè tossiche, determinano abbassamento più o meno considerevole della pressione e la morte dell'animale.

Il primo a sperimentare l'azione della strofantina, principio attivo dello *Strophantus hispidus*, fu il Fraser (6) nel 1887: le sue esperienze eseguite sopra la rana e sugli individui affetti da cardiopatie amministrando il farmaco per *os* e per iniezioni ipodermiche, lo indussero ad ammettere che la strofantina al pari della tintura di strofanto determina aumento della pressione arteriosa e diminuzione nella frequenza del polso.

A conclusioni uguali pervennero Paschkis e Zerner (7) nello stesso anno.

Nel 1888 in Italia sperimentarono sull'azione della strofantina Traversa (8), Rummo (9) e Ferrannini (10).

Le loro esperienze furono condotte con molto acume e diligenza, e, conviene riconoscerlo, servirono a gettare le basi solide degli ulteriori studî sull'azione della strofantina.

Le esperienze di Rummo e Ferrannini si limitarono agli animali da laboratorio, mentre quelle di Traversa oltre che su di essi furono eseguite sopra numerosi ammalati.

Il contributo portato da cotesti autori fu veramente cospicuo poichè essi per i primi sperimentarono sugli animali da laboratorio l'azione della strofantina per via intravenosa; le esperienze cliniche di Traversa furono praticate con l'amministrazione della strofantina per *os* e per via ipodermica, non per via intravenosa.

Senza intrattenerci a riferire per esteso le loro conclusioni, ci limiteremo a ricordare che le loro esperienze stabilirono in linea principale che la strofantina per via intravenosa determina un rallentamento dei battiti cardiaci ed un aumento della pressione arteriosa.

Ricorderemo eziandio gli studî di Popper (11) nel 1889 che sperimentò l'azione della strofantina per via intravenosa sui cani, di Arrous e di Hédon (12) nel 1899 sul cuore isolato di coniglio, di Cushny (13) nel 1901 per via sottocutanea nei cani, di Gottlieb e Magnus (14) nel 1904 sul cuore isolato di gatto e sui cani per via intravenosa, di Santesson (15) nel 1905 direttamente sul cuore di rana.

Kochmann e Liagre (16) nel 1906 ripetendo alcune esperienze eseguite già da alcuni degli autori testè ricordati, constatarono che nei cani nei quali, dopo recisione bilaterale dei vaghi, venga iniettata per via intravenosa la strofantina, questa non determina diminuzione nella frequenza dei battiti cardiaci contrariamente a quanto avevano osservato Rummo, Ferrannini ed altri.

Nel 1906 Fraenkel (17) della Clinica di Strasburgo comunicò, al 23° Congresso di Medicina interna tenuto a Monaco, i primi risultati ottenuti dalla terapia intravenosa mercè la strofantina con il metodo Baccelli; nello stesso Congresso Von R. von den Velden (18) della Clinica di Marburg riferì sullo stesso argomento.

I risultati ottenuti da questi autori furono dei più soddisfacenti.

Nel 1907 Fraenkel (19), Schwartz (20), Starck (21), Max Hedinger (22), pubblicarono i loro studî sulle iniezioni intravenose di strofantina, concludendo per la efficacia massima raggiunta da cotesto farmaco allorquando venga amministrato per la via delle vene secondo il metodo Baccelli nelle svariate forme di cardiopatie organiche.

Alle stesse conclusioni giunsero nel corrente anno Lust (24), Hornung (25), Schwartz (27), Hoepffner (28), Panichi (30), Danielopoln (31) ed altri autori i quali ebbero a sperimentare la bontà del metodo Baccelli anche per la strofantina.

***

In Italia spetta certamente al clinico di Roma il merito di aver introdotto nella terapia intravenosa l'uso anche della strofantina.

Infatti il primo caso trattato mercè questa terapia risale ai primi di febbraio 1907 e si riferisce ad un infermo ricoverato nella nostra clinica, certo M. A. di professione maestro elementare, in preda ad un attacco di tachicardia parossistica essenziale che datava da oltre 20 giorni, e con tutti i segni imponenti della più grave insufficienza cardiaca che si possa immaginare, per la quale versava in condizioni gravissime, veramente disperate.

Orbene in questo individuo prossimo a morire, nel quale tutti i rimedi terapeutici erano stati provati senza che ne avesse risentito giovamento alcuno, nel quale eziandio l'amministrazione della strofantina per iniezioni intramuscolari a dosi piuttosto generose (3-4 mgm. *pro die*) non aveva prodotto alcun giovevole effetto, per volere del prof. Baccelli, tra le ansie dei numerosi colleghi e studenti che si trovavano in quel momento nelle nostre sale cliniche, io praticai una prima iniezione intravenosa di un mgm. di strofantina (29).

A questa terapia il malato deve la sua salvezza.

Il polso che non si riusciva a numerare, tanta ne era la sua frequenza, dopo la prima iniezione intravenosa da oltre 250 battiti al minuto cadde immediatamente a 200 battiti; a 180 dopo la seconda iniezione ed ad 80 battiti immediatamente dopo la terza iniezione intravenosa di un mgm. di strofantina (4 minuti circa dopo la iniezione).

Al momento della cessazione del parossismo il paziente si sentì come rinascere, l'ambascia scomparve come per incanto, il polso discese progressivamente a 60 battiti al minuto in meno di un'ora facendosi valido, regolare, ritmico.

La pressione arteriosa, che misurata con lo strumento di Riva-Rocci prima della terapia intravenosa dava mm. 75-80 di Hg., dopo due ore dalla iniezione dava mm. 135 e più tardi mm. 145 di Hg.

La diuresi, che era ridotta a 100 cc. di urine appena *pro die*, si fece abbondante per modo che il paziente nello spazio di quasi dieci ore eliminò circa 3 litri di urine limpide, chiare, non contenenti più alcuna traccia di albumina, in confronto di quelle emesse durante il parossismo nelle quali trovavasi oltre l'uno per mille di principî albuminoidei.

Alla immediata cessazione del parossismo seguì un altrof atto critico interessantissimo, cioè a dire un profuso sudore a tutto il corpo più intenso ai precordi.

Il miglioramento e la consecutiva scomparsa dei fenomeni di insufficienza cardiaca avvenne in modo rapido, tanto che dopo 48 ore dalla cessazione del parossismo notammo la completa scomparsa dei fenomeni di ipostasi pulmonare, dell'ascite e degli edemi ed una notevole riduzione dei confini del cuore e dell'epate che dopo qualche giorno ritornarono perfettamente normali, come pure perfettamente normale ritornò la funzione cardiaca e la funzione gastro-intestinale.

Avendo notato un piccolissimo accenno ad irregolarità delle pulsazioni car-

diache, pur mantenendosi normale la loro frequenza, nei due giorni successivi alla cessazione del parossismo continuammo la terapia intravenosa, poscia per altri cinque giorni amministrammo la strofantina per via intramuscolare con la dose iniziale di 1 mgr. decrescendo progressivamente fino a raggiungere la dose di mezzo milligrammo *pro die*.

Ed ora quel brav'uomo, a circa due anni di distanza dalla terapia intravenosa, gode delle sue condizioni di salute che sono veramente buone!

Fatto cotesto certamente meraviglioso.

Il risultato favorevolissimo ottenuto nel primo infermo, trovò subito la sua conferma in un altro caso occorso quasi contemporaneamente al prof. Baccelli nella sua pratica privata, gravissimo anch'esso.

Si trattava di un alto personaggio il quale da circa 30 giorni era in preda ad un attacco di tachicardia con un polso di oltre 200 battiti al minuto, tipicamente e chiaramente irregolare ed aritmico, e con tutto il quadro di una grave insufficienza cardiaca perfettamente simile a quello descritto nel primo infermo.

Orbene in quest'uomo, nel quale tutte le cure possibili ed immaginabili erano state praticate con risultato negativo, il prof. Baccelli consigliò la terapia intravenosa della strofantina, mercè la quale dopo circa quattro minuti (con la dose di 1 mgr.) si ebbe la cessazione completa del parossismo!

Il polso cadde di un tratto a poco più di 60 battiti al minuto, l'infermo si riebbe immediatamente dal gravissimo stato in cui si trovava, e nello spazio di sole 6 ore emise circa 3 litri e mezzo di urine limpide, chiare, senza traccia di albumina, mentre nei giorni precedenti non ostante l'amministrazione di cardiocinetici e di diuretici i più svariati si aveva oliguria intensa con albuminuria da stasi.

Anche in questo caso i fenomeni di insufficienza cardiaca rapidamente si dileguarono nello spazio di 3 giorni circa, nè vi fu necessità di ricorrere ad ulteriori iniezioni intravenose.

Ci limitammo a praticare per qualche tempo la terapia intramuscolare di strofantina alla dose di 1 mgr. decrescendo progressivamente fino a mezzo milligrammo *pro die.*

Ricerche sperimentali.

Confortato dai mirabili risultati ottenuti nei due casi su riferiti, il prof. Baccelli stabilì di estendere oltre le ricerche sia nel campo sperimentale come in quello clinico, e ne affidò a me l'incarico.

Nella parte sperimentale delle ricerche, praticate sotto l'alta direzione dell'illustre maestro, ebbi a compagno di lavoro il collega Deganello (26).

Le esperienze furono in numero di cinque ed eseguite sui cani.

Gli animali venivano immobilizzati mediante iniezione intraperitoneale di curaro e mantenuti in vita con la respirazione artificiale.

Prima di cominciare l'esperimento, si faceva la preparazione anatomica del vago al collo, in ambo i lati, che comprendevamo in un laccio di filo di seta e che potevamo quindi facilmente ricercare e recidere in qualunque momento dell'esperienza; veniva pure apparecchiata la vena femorale entro la quale si faceva la iniezione di strofantina.

Registravamo la pressione arteriosa in ogni singola esperienza mettendo in congiunzione il moncone centrale di una carotide primitiva con un manometro a mercurio le cui oscillazioni erano trasmesse alla penna scrivente di un tamburino di Marey.

I movimenti della penna scrivente, venivano regolarmente registrati sopra della carta affumicata di un cilindro girevole mercè un meccanismo di orologeria.

Per coteste ricerche adoperammo la strofantina Merck nella proporzione di uno per mille in soluzione fisiologica di cloruro di sodio, contenuta in apposite fiale, in ciascuna delle quali era 1 mgr. di strofantina disciolto in 1 gr. di soluzione fisiologica : le fiale erano preparate con mirabile esattezza dalla farmacia del Policlinico Umberto I.

La dose di 1 o 2 mgr. di strofantina non esercitava azione tossica sull'animale su cui praticavamo l'esperienza.

Orbene le nostre esperienze furono tutte concordi, meno una, nel dimostrare che la strofantina introdotta per la via delle vene determina immediatamente un rialzo notevole della pressione arteriosa ed una diminuzione nella frequenza dei battiti cardiaci.

Infatti in una sola esperienza, in un cane a vaghi integri, riscontrammo che la strofantina produsse aumento di frequenza anzichè rallentamento del polso.

In queste singolari condizioni, quando cioè si aveva il massimo rallentamento del polso, praticando nell'animale la resezione dei vaghi al collo bilateralmente, non si verificava una precipitazione dei battiti cardiaci ed un notevole aumento nella frequenza di essi con irregolarità come avvenne quando non fu introdotta la strofantina per la via delle vene; le pulsazioni arteriali in qualche caso rimanevano inalterate sia per la frequenza, sia per l'ampiezza delle loro oscillazioni; in qualche altro pur facendosi subito alquanto più frequenti rimanevano tuttavia in una frequenza che era sempre assai minore di quella presentata dall'animale prima della iniezione intravenosa di strofantina.

Permaneva l'aumento della pressione arteriosa ed in certi momenti comparivano piccole irregolarità delle pulsazioni arteriali in mezzo ad un numero più o meno grande di pulsazioni normali.

Che cosa sta a significare tutto ciò ?

1° Che la strofantina esercita un'azione rallentatrice sui battiti cardiaci ed eleva nel contempo la pressione arteriosa.

2° Che codesta azione rallentatrice della strofantina, simile all'azione rallentatrice della digitale, si esplica sul cuore esercitandosi specialmente sui gangli intracardiaci.

A questo punto balena al pensiero la duplice teoria, che taluni pongono a fronte come fosse antitetica, la miogena cioè e la neurogena.

« Il clinico di Roma ha sempre proscritto questo modo di pensare e di giudicare le differenze motrici sull'armatura muscolare cardiaca. Egli ha sempre insistito che precisamente sul fascio di Hiss spesseggiano e grandeggiano i gangli cardiaci ; che i gangli sono organi complessi nei quali si fondono, come in centri autoctoni, tutti gli appannaggi nervosi del cuore che possono isolatamente considerarsi prima che vi giungano ; che questo concetto clinico ha la sua base incontrastabile, non solo nelle osservazioni cliniche bene ed accuratamente condotte, ma eziandio nella costituzione istologica dei gangli cardiaci nei quali si trovano

cellule delle differenti origini che stanno precisamente a dimostrare la fusione dei poteri varî e la correttezza del vocabolo adoperato dal clinico di Roma che chiama i *gangli cardiaci gli organi registratori del cuore* ».

Questo concetto, svolto già nella lezione clinica fatta due anni or sono dal nostro Maestro, non ha avuto, che io mi sappia, fin qui contradditore alcuno.

3° Che l'azione diretta sui gangli intracardiaci, provata dopo la recisione dei vaghi, deve considerarsi come la più importante, poichè è per essa che il cuore riesce ad innalzare più o meno notevolmente la pressione arteriosa in seguito ad aumento dell'energia sistolica del miocardio.

Per spiegare il fenomeno, che una sola volta si produsse, dell'azione acceleratrice della strofantina riscontrata in un solo cane in cui a vaghi integri una iniezione intravenosa del farmaco produsse aumento anzichè diminuzione nella frequenza del polso, fenomeno cotesto che si potrebbe eccezionalmente riferire anche alla strofantina, occorrerebbe moltiplicare le esperienze sopra questo argomento che è lungi ancora dall'essere esaurito.

Ricerche clinico-terapiche.

Diremo subito come le nostre indagini non si limitarono a studiare l'azione della strofantina per via intravenosa, ma mirarono eziandio a studiarne l'azione per *os* e per via ipodermica e intramuscolare.

I casi clinici che formarono oggetto di questo nostro studio ascendono al numero di trenta.

Possiamo raggrupparli nel modo che segue:

un caso di tachicardia parossistica essenziale con gravissimi fenomeni d'insufficienza cardiaca;

tre casi di tachicardia da nevrosi cardiaca con fenomeni gravi di insufficienza cardiaca;

due casi di tachicardia con gravissimi fenomeni di insufficienza cardiaca in individui affetti da *miocardite cronica e da arterio-sclerosi diffusa*;

quindici casi di cardiopatie organiche con fenomeni di insufficienza cardiaca più o meno gravi così ripartiti: undici casi di vizi della mitrale e dell'aorta semplici o combinati; quattro casi di cardiopatie arteriose;

cinque casi di aritmie cardiache nervose (senza cioè dimostrabile lesione organica dell'apparato cardio-vascolare);

tre casi di polmonite acuta lobare con notevole insufficienza del cuore manifestatasi sino all'inizio della malattia (in un caso in terza giornata, in due in quarta giornata).

un caso di perniciosa malarica con gravi fenomeni di insufficienza cardiaca.

***

La strofantina da noi impiegata fu per alcuni casi (13 casi) quella *Merck*, per altri casi (17 casi) *la strofantina Boeringer* fornitaci gentilmente dalla Casa C. F. Boeringer e Soehne di Mannheim-Waldhof.

Tanto per le iniezioni intravenose che per le ipodermiche e per quelle intramuscolari adoperammo la strofantina in soluzione fisiologica di cloruro di sodio.

Per le iniezioni intravenose, all'inizio delle nostre esperienze, adoperammo diluizioni notevoli del farmaco, cioè 1 mgr. di strofantina in 10 gr. di soluzione fisiologica; poscia, avendo potuto constatare l'innocuità assoluta di soluzioni più concentrate fino a quella all'uno per mille, cioè 1 mgr. di strofantina in 1 gr. di soluzione fisiologica di Na Cl, abbiamo adoperato, anche per la terapia intravenosa, la stessa soluzione all'uno per mille in soluzione fisiologica impiegata per la terapia ipodermica ed intramuscolare.

Fino dalle prime ricerche potemmo stabilire che le iniezioni intramuscolari di strofantina sono da preferirsi assolutamente alle ipodermiche, perchè non arrecano nessuna molestia agli infermi, mentre le ipodermiche o sottocutanee, oltre ad essere dolorosissime, provocano nella regione ove si praticano una spiccata sensazione di bruciore che si protrae per qualche ora, talora anche oltre le 24 ore.

Per le iniezioni intravenose è indifferente la scelta della vena da pungere; sono da preferirsi però le vene dell'avambraccio, quelle del dorso della mano od anche del piede.

Per le iniezioni intramuscolari le regioni glutee rappresentano i punti prediletti; la puntura deve essere praticata molto profondamente (iniezioni intramuscolari profonde).

Nell'uso della strofantina per iniezioni intravenose noi non ebbimo in vero a riscontrare mai il menomo inconveniente.

Infatti, se le iniezioni sono praticate secondo le norme stabilite, non si hanno mai a lamentare accidenti di sorta; non si verificano nè risentimenti della cute, nè della vena (flebiti), nè irritazioni perivenose. Se invece la puntura della vena riesce male, in guisa da ledere trasversalmente la parete dall'un lato e dall'altro, o se qualche goccia della soluzione si spande tra le tuniche della vena o nel tessuto perivenoso, si hanno fenomeni più o meno gravi d'irritazione locale con tumefazione, edema della parte, che producono bruciore e dolore ed in qualche caso anche fenomeni di flebite che si iniziano nel punto ove la iniezione fu praticata e possono estendersi anche oltre.

Noi siamo soliti di pungere la vena con un ago di platino sottilissimo; generalmente adoperiamo aghi del n. 20.

* * *

Per *os* la dose minima della strofantina è di 1 mgr. in una sol volta; la massima è di 4 mgr. *pro die*.

Per *via intramuscolare* la dose minima è di 1 mgr. in una sol volta; la massima è di 3 mgm. *pro die*, adoperando per ogni singola iniezione 1 mgm. di strofantina.

Per *via intravenosa* la dose minima per una sol volta è di un quarto di milligrammo, la media è di mezzo milligrammo la massima è di 1 mgr. di strofantina in una sol volta; la dose massima *pro die* cui si può giungere nei casi di eccezionale gravità e purchè non esistano certe contro-indicazioni speciali di cui parleremo, è di 2 mgr. da iniettare in due o tre volte alla distanza di almeno otto ore tra una iniezione e l'altra.

Mercè l'uso della strofantina si possono avere in taluni individui fenomeni di intolleranza che potremo chiamare tossici, fenomeni che si estrinsecano principalmente con i seguenti fatti: cefalea, senso di stringimento al torace e di ansia

precordiale, irrequietezza, notevole rallentamento del polso, polso raro con bigeminismo e talora anche trigeminismo, rialzo considerevole della pressione arteriosa, notevoli irregolarità nelle pulsazioni cardiache con aritmie atipiche (intermittenze) quando queste facciano difetto in precedenza, o con aggravamento di esse nei casi in cui preesistano, agitazione, insonnia, senso di pesantezza all'epigastrio accompagnato talora da conati di vomito.

Le nostre ricerche ci ammaestrarono intorno a cotesti fatti di intolleranza che devonsi ritenere come veri fenomeni di intossicazione; questi si manifestano assai raramente quando la strofantina si amministri per via intravenosa, ed in ogni caso sono assai lievi, fugaci, per lo che il più delle volte passano inosservati, nè lasciano mai alcun reliquato.

Quando il farmaco si amministri per via intramuscolare, fenomeni di intolleranza possono occorrere, però non assumono mai la gravità di quelli che si verificano quando la strofantina si amministri per *os*; per questa via la strofantina è raramente tollerata, tanto che possiamo dire che l'intolleranza e quindi l'insorgenza di fatti di intossicazione nella amministrazione della strofantina per *os*, sono la regola, ed in certi casi possono assumere una spiccata gravità sì da compromettere la reputazione del medico e da riescire dannosi per la salute degli infermi.

E siccome per questa via la strofantina si dimostra efficace, però sempre in un modo assai limitato, solo quando si raggiungano dosi generose (2, 3, 4 mgm. *pro die*) così si comprende come essendo facili ad aversi in cotal modo fenomeni d'intossicazione, l'uso della strofantina per *os* non sia consiliabile sotto il duplice punto di vista, cioè della intolleranza e della efficacia minima, spesso addirittura negativa.

Al contrario possiamo stabilire che l'amministrazione della strofantina per via intravenosa è generalmente scevra da qualsiasi inconveniente, giacchè se fenomeni di intolleranza sopravvengono sono lievissimi, insignificanti, fugaci sì da non essere nemmeno avvertiti dai pazienti.

Noi mentre constatiamo in base all'esperienza clinica cotesti fatti singolari, la di cui conoscenza è della massima importanza, non riusciamo però a trovare una sufficiente ragione atta a spiegare l'insorgenza o meno di certi fenomeni di intossicazione strofantinica, a seconda che il farmaco venga introdotto nell'organismo umano per la via delle vene o per altre vie (per *os* e per via intramuscolare).

Spetta ai farmacologi di darne la esatta interpretazione, trattandosi di un argomento utile per il bene di tanti poveri infermi.

***

Da quanto siamo venuti esponendo, emerge chiara la necessità di saggiare la tolleranza dell'organismo al farmaco con la dose minima, qualunque sia la via che si prescelga, per l'amministrazione della strofantina.

Solo in casi di eccezionale gravità potremo ricorrere senz'altro alla amministrazione della strofantina senza saggiare la tolleranza dell'organismo, e ricorreremo senz'altro alla via intravenosa risapendosi come per questa via i fenomeni di intossicazione strofantinica siano assai rari, fugaci, ed in ogni caso insignificanti.

Secondo le nostre personali ricerche, per combattere i fenomeni di intolleranza e di intossicazione strofantinica, di cui abbiamo testè parlato, il nitrato di stricnina per via ipodermica amministrato nella dose di 1 mgm. in una sol

volta, fino a 3 mgm. nel corso di 24 ore, sembra il migliore rimedio, il farmaco di maggiore efficacia.

Naturalmente le dosi cui abbiamo accennato per l'uso della strofantina, sono quelle che si convengono per individui al disopra dei 18 anni; per quelli di età inferiore la dose deve essere più piccola e regolata secondo le comuni norme farmacologiche.

***

Esistono contro-indicazioni per la terapia strofantinica?

La strofantina, come meglio vedremo in prosieguo, nella fase di azione terapeutica esercita una azione rallentatrice del cuore e tonico-regolatrice o meglio tonico-regolarizzatrice della funzione cardiaca e vasale, in quanto rinforza la sistole e forse anche (però in maniera assai minore) la diastole cardiaca, rinforza la potenza del cuore aumentando il reddito di lavoro, regola e rallenta l'attività cardiaca.

In taluni casi d'insufficienza cardiaca, quando vi siano motivi speciali per ritenere che il miocardio possa essere più o meno profondamente leso nella sua intima struttura, ovvero in quei casi in cui la stanchezza, la insufficienza del cuore perdurando da vario tempo esistono segni indubbi di cospicua dilatazione delle cavità cardiache, sembrerebbe a tutta prima che l'uso della strofantina non fosse indicato.

Avuto riguardo infatti all'azione che il farmaco esplica sul miocardio e sull'apparecchio vasomotorio, all'aumento della pressione arteriosa che ne consegue sempre considerevole, in alcuni casi veramente singolare, fino ad aversi fenomeni di alta tensione, si potrebbe pensare che l'accrescere lavoro ad un cuore a carni deboli possa essere causa di paralisi e che quindi il rimedio anzichè utile possa riuscire dannoso.

Noi però abbiamo potuto constatare che anche nei casi di cui ragioniamo l'uso della strofantina, precipuamente per via intravenosa, è consiliabile e riesce utilissima; infatti il farmaco per la sua speciale, rapida ed energica azione sui gangli intracardiaci e per essi sul miocardio, ridona in primo tempo il tono al miocardio, ne accresce la energia, regolarizza l'attività cardiaca che nel contempo viene ad essere rallentata, per modo che la potenza del cuore è insieme rinforzata e regolarizzata; da ciò la elevazione della pressione arteriosa.

In secondo tempo avviene la eccitazione dei centri vasomotori, la quale è sempre minore dello stimolo che la strofantina esercita sui gangli intracardiaci e si esplica quando l'attività cardiaca ha già cominciato a farsi più regolare e si è rinforzata la energia del miocardio; per tal modo l'eccitazione dei centri vasomotori contribuisce secondariamente ad elevare il tono vasale e la pressione arteriosa, cioè dopo che questa si è di già innalzata per effetto della accresiuta attività sistolica e forse anche diastolica del miocardio.

Da ciò ne consegue che l'elevata pressione arteriosa consecutiva all'amministrazione della strofantina, non può determinare verun danno sulla ulteriore funzionalità del miocardio.

L'avere noi potuto constatare, in seguito alla terapia intravenosa mercè la strofantina, effetti rianimatori del circolo veramente meravigliosi, che talune volte hanno perfino dell'incredibile e del miracoloso, in individui nei quali la fibra muscolare cardiaca sia per la durata del periodo di stanchezza del cuore,

sia per le inevitabili lesioni della intima struttura del miocardio, sia infine per la inefficacia dimostrata da tutti gli altri farmaci, sembrava non potesse nè dovesse più reagire ad alcuno stimolo e che fosse perduta qualsiasi speranza di salvezza, tutto ciò costituisce la prova più dimostrativa che si possa mai avere della grandissima utilità della strofantina eziandio per i casi e per le circostannze speciali di cui ragionammo.

Anche nelle forme di spiccata arterio-sclerosi diffusa, quando esistano fenomeni di insufficienza cardiaca più o meno rilevanti, l'uso della strofantina per via intravenosa non è controindicato per gli effetti ipertensivi che essa produce se non nei casi speciali in cui esistano dilatazioni aneurismatiche dell'arterie o fenomeni palesi di disturbato circolo cerebrale per trombo-arterite o per embolia, o fatti di pregressa ma recente emorragia cerebrale, ovvero sintomi di grave alterazione renale (nefrite cronica interstiziale, rene granuloso). Comunque, negli individui arterio-sclerotici, pure facendo difetto le circostanze speciali testè riferite, è sempre consiliabile iniziare la terapia intravenosa con la dose minima di ¼ di mgm. elevandola poi gradatamente al mezzo fino ad un mgm., avendo però cura di non ripetere una seconda iniezione intravenosa prima di 36 o 48 ore.

Nei casi gravissimi possiamo ricorrere senz'altro alla dose di 1 mgm. anche per la prima iniezione.

Seguendo tali norme non si hanno a deplorare fatti dannosi per la salute degli infermi in rapporto con la elevazione della pressione arteriosa consecutiva all'azione del farmaco.

Vi sono altre contingenze morbose nelle quali conviene essere guardinghi per l'uso della strofantina.

Così nelle nefriti (acute o croniche) quando, per le alterate funzioni cardiache e per i consecutivi fenomeni di stanchezza del miocardio, si richiede l'intervento rapido ed immediato mercè un cardio-tonico, è sempre consiliabile ricorrere ad altri mezzi terapeutici prima di affidarsi alla strofantina: noi ricorreremo ad essa, per vincere i fenomeni di insufficienza cardiaca, solo quando tutti gli altri rimedi essendosi dimostrati inefficaci saremo costretti di cercare una ultima ratio nella insufficienza di tutto il resto della terapia.

La dose iniziale della strofantina, per via intravenosa, in codesti casi non deve essere superiore ad ¼ di mgm. fino a mezzo mgr. *pro die*.

Si deve però tener sempre presente che nei processi nefritici la strofantina è capace di aggravare le anormali condizioni anatomiche e funzionali del rene.

CONCLUSIONI.

Dopo aver esposto per sommi capi i criteri farmacologici e le considerazioni clinico-terapiche più importanti che emergono dagli studî da noi fatti sull'applicazione terapeutica della strofantina, veniamo a riassumere le conclusioni clinico-terapiche cui pervenimmo:

1°. *L'uso della strofantina per via intravenosa* è indicato in tutti i casi in cui si riscontra un perturbamento più o meno grave della funzione cardiaca e singolarmente quando il ritmo cardiaco è alterato, la forza del cuore è notevolmente diminuita, il tono vasale è compromesso od anche l'eccitabilità dell'appa-

rato nervoso centrale, la pressione del sangue è bassa, e ciò in rapporto sia con un'alterazione organica o funzionale della innervazione cardiaca (tachicardia parossistica essenziale, tachicardie sintomatiche, aritmie cardiache nervose ed organiche ecc.) sia con un'alterazione organica del miocardio (miocarditi), sia con un'alterazione organica degli orifici valvolari del cuore (vizi valvolari semplici o combinati), infine in tutte quelle forme di insufficienza cardiaca in rapporto tanto con processi morbosi tossi-infettivi, quali si riscontrano nelle malattie infettive in genere, come con processi morbosi svariati.

L'uso della strofantina per via intravenosa indicato nelle circostanze speciali testè riferite, e per quelle forme di insufficienza cardiaca in genere per le quali si richiede un intervento rapido ed immediato, data la rapidità e sicurezza di azione del farmaco amministrato per questa via, lo è precipuamente per quelle forme che si dimostrarono resistenti a tutti gli altri rimedi, compresa la cura digitalica (digitale, digitalina, digalen, ecc.).

2°. *Il quadro semeiologico dell'azione della strofantina per via intravenosa*, si svolge con i seguenti fatti principali che si succedono generalmente secondo l'ordine che segue:

a) diminuzione notevole della frequenza, aumento dell'ampiezza delle pulsazioni arteriali, aumento della energia sistolica del cuore, contemporanea elevazione della pressione arteriosa, assai raramente si osserva il bigeminismo e l'intermittenza;

b) regolarizzazione del ritmo cardiaco, in alcuni casi veramente singolare;

c) scomparsa del senso di ansia, di oppressione e di agitazione, cui succede un senso di sollievo; contemporaneamente si ha notevole diminuzione o la scomparsa della difficoltà del respiro e della cianosi;

d) aumento considerevole della diuresi, talune volte veramente cospicuo; contemporanea comparsa in certi casi di un profuso abbondante sudore;

e) diminuzione graduale progressiva, generalmente abbastanza rapida, di tutti i fenomeni obbiettivi che abitualmente caratterizzano i vari gradi di insufficienza cardiaca dalle forme più lievi a quelle più intense.

I fatti compresi nelle lettere *a*, *b*, *c*, in genere si manifestano dopo pochi minuti, da due a dieci per raggiungere un massimo entro la prima o seconda ora dell'avvenuta iniezione.

L'aumento della diuresi si inizia dopo la seconda ora e raggiunge un maximum nelle 6-8 ore successive alla iniezione intravenosa.

I fatti di cui alla lettera *e* si iniziano per lo più in capo a qualche ora dalla avvenuta iniezione, ed entro le prime 48 ore si può avere la loro scomparsa fino ad ottenersi il ripristino della normale funzione cardiaca in alcuni casi, in altri un vero e proprio stato di sufficienza del cuore; ciò a seconda della natura funzionale od organica del perturbamento cardio-vascolare per il quale si richiese l'uso del farmaco, nonchè della gravità delle lesioni, nei varî organi, secondarie alla avvenuta insufficienza cardiaca.

La dose necessaria del farmaco per la terapia intravenosa, onde ottenere gli effetti surriferiti, varia da ½ mgm. ad 1 mgm., a seconda la gravità dei casi e la tolleranza dell'organismo; nei casi di eccezionale gravità è utile ricorrere sempre alla dose di 1 mgm. per una sola iniezione.

E mentre nei casi di media gravità, una o due iniezioni intravenose praticate

alla distanza di 24 ore sono sufficienti per ottenere la continuazione dei benefici effetti prodotti dalla terapia intravenosa, nei casi più gravi si possono e si devono anzi ripetere due iniezioni nelle prime 24 ore, ciascuna di 1 mgm. di strofantina, alla distanza di 8-12 ore l'una dall'altra; in questa ultima evenienza si continuerà nella terapia intravenosa, per un periodo di giorni vario a seconda dei varî casi con la dose di 1 o ½ mgm. di strofantina, ripetendo le singole iniezioni ogni giorno o a giorni alterni.

Generalmente anche nei casi di maggior gravità, per gli effetti della cura, sono sufficienti 4 o 5 iniezioni intravenose al massimo. Alla terapia intravenosa è sempre consiliabile far succedere la terapia intramuscolare.

3° *L'uso della strofantina per via intramuscolare* è indicato:

a) come succedaneo alla terapia intravenosa;

b) nei casi descritti al paragrafo 1, i quali si presentino di gravità minore;

c) in tutti quei casi nei quali la terapia intravenosa riesca impossibile per difficoltà tecniche.

Si tenga sempre presente come la strofantina per via intramuscolare profonda, oltre ad essere in ogni caso di azione assai più tarda e meno intensa che non per via intravenosa, riesce talune volte di azione assai tarda ed incerta, perfino negativa, e ciò soprattutto perchè in conseguenza dei fenomeni di stasi il riassorbimento del farmaco è molto lento.

Difatti la efficacia della strofantina per iniezioni intramuscolari profonde si dimostra maggiore in quei casi in cui i fenomeni di stasi o non esistono affatto, o sono modicissimi.

Per queste ragioni la terapia intramuscolare profonda, mercè la strofantina è sempre consiliabile come succedanea nella cura, in tutti quei casi nei quali precedentemente venne usata con vantaggio la terapia intravenosa.

Nè si dimentichi la possibile insorgenza di fenomeni di intolleranza: per questo, la dose iniziale è di ½ mgm., quando non si sia saggiata in precedenza la tolleranza dell'organismo, di 1 mgm. quando la terapia intramuscolare succeda a quella intravenosa: nei casi in cui da una prima iniezione non si siano ottenuti gli effetti desiderati, nel corso della giornata si può ripetere una seconda iniezione di 1 mgm. alla distanza di 6-8 ore ed in taluni casi anche una terza iniezione.

La terapia intramuscolare mercè la strofantina alla dose di 1 o ½ mgm. *pro die* o a giorni alterni, si può continuare per un periodo di tempo indeterminato fino a quando cioè vi sia l'indicazione dell'amministrazione del farmaco e non insorgano fenomeni di intossicazione strofantinica.

4° *L'uso della strofantina per os* anche a dosi generose (2-3 mgr. *pro die*) nelle gravi forme di insufficienza cardiaca si dimostra assolutamente inefficace ed in taluni casi riesce perfino dannosa, poichè sopravvengono fenomeni di intolleranza, veri fenomeni di intossicazione strofantinica.

Solo nei casi di media gravità, e quando non sopravvengano fatti di intolleranza, riesce rare volte (però assai blandamente) efficace, il più delle volte invece si dimostra addirittura inefficace anche nelle dosi surriferite.

Dosi inferiori ad 1 mgm. di strofantina *pro die*, riescono generalmente inutili.

Per queste considerazioni l'uso della strofantina per *os* non è in nessun caso consiliabile.

5° La strofantina è un rimedio eroico veramente prezioso per via intravenosa, giacchè per questa via si dimostra di azione assai più rapida e sicura che non per via intramuscolare, decisamente innocua, e non ha azione cumulativa a differenza dei preparati digitalici (digitalina, digitale, digalen, ecc.), infine per la sua rapidità e sicurezza di azione in confronto di tutti gli altri preparati cardiotonici.

6° L'uso della strofantina è controindicato principalmente nelle seguenti contingenze morbose:

a) Nell'arterio-sclerosi diffusa, quando esistano fenomeni ipertensivi o dilatazioni aneurismatiche delle piccole e delle grandi arterie;

b) nei processi nefritici in genere (nefriti acute, nefriti croniche, rene granuloso).

7° L'azione della strofantina si può definire come rallentatrice del cuore e tonico regolarizzatrice o coordinatrice della funzione cardiaca e vasale.

8° *Riguardo al meccanismo di azione*, in base alle ricerche sperimentali ed ai risultati clinico-terapeutici da noi ottenuti, se ne deve concludere che la strofantina quando venga amministrata in dosi medicamentose, quindi non tossiche, esplica la sua azione sul cuore esercitandosi specialmente sui gangli intracardiaci: cotesta azione deve considerarsi come la più importante, poichè è per essa che il cuore riesce ad innalzare più o meno notevolmente la pressione arteriosa per un aumento della energia sistolica del miocardio.

Molto verosimilmente ad elevare la pressione endovasale, oltre l'aumento dell'energia sistolica del miocardio, deve contribuire la vaso-costrizione periferica dipendente da eccitazione del sistema vaso-motorio centrale; da ciò l'azione tonico-regolatrice o meglio regolarizzatrice della strofantina esplicantesi eziandio sulla funzione vasale,

La potenza coordinatrica sulla funzione cardiaca è dovuta, secondo la dottrina del clinico di Roma « all'azione che la strofantina esercita specialmente sui gangli intracardiaci, gangli che sono e rappresentano i centri endo-organici nei quali si unizzano e si fondono tutte le virtù innervatrici del cuore, qualunque ne sia la genesi extracardiaca, costituendo così sull'armatura muscolare dell'organo e specialmente sul fascio di Hiss, i veri registri del cuore ».

Infine le irregolarità nella funzione cardiaca — bigeminismo, intermittenze, polso raro — che sopravvengono in taluni casi quando la funzione cardiaca per effetto della strofantina appare di già regolarizzata, sono l'esponente di fatti di intossicazione; forse sono dipendenti dal fatto che la strofantina, nella dose superiore alla norma o a seconda della tolleranza individuale, agisce molto verosimilmente eccitando non solo i gangli intracardiaci, ma anche il centro inibitore cardiaco del vago, ed a prevalenza quest' ultimo; infatti si nota la loro scomparsa mano mano che, diminuendo gli effetti tossici prodotti dalla strofantina forse per la eccitazione del centro inibitore cardiaco del vago, predomina l'eccitazione sui gangli intracardiaci.

***

I risultati che ottenemmo dalla terapia intravenosa mercè la strofantina, secondo il metodo ideato dal clinico di Roma, furono talune volte insperati sicchè non esitiamo a ripetere che dalla terapia della strofantina iniettata nelle vene si possono ottenere effetti rianimatori e riordinatori del circolo veramente stupendi.

Tali effetti possono essere così spiccati, da riuscire a salvare la vita quando tutti gli altri mezzi terapeutici rimangono inattivi.

Noi abbiamo ragione di credere che la terapia intravenosa mercè la strofantina troverà una larga applicazione non solo nel campo della medicina interna, ma anche nel campo della chirurgia, così nei casi purtroppo non abbastanza rari di collasso post-operatorio sia da cloronarcosi, sia da anemia acuta, sia da schok nervoso.

Noi ci sentiremo lieti, se un giorno potremo convincerci che questi nostri studi hanno contribuito a fare maggiormente conoscere i pregi e i vantaggi indiscutibilmente grandi, che il metodo della introduzione dei medicamenti eroici nell'organismo umano per la via delle vene ideato dal Baccelli, esteso anche alla strofantina, adduce alla umanità sofferente in casi di eccezionale gravità per i quali un medico può essere invocato a soccorrere un morente che può ancora salvarsi.

Roma, dicembre 1908.

BIBLIOGRAFIA.

1. BACCELLI. *Intorno un caso di tachicardia parossistica essenziale, trattato con le iniezioni intravenose di strofantina.* Atti della regia Accademia Medica di Roma, 1907.
   ID. *Sulla tachicardia parossistica essenziale.* Lezione clinica raccolta da C. A. CRISPOLTI. Policlinico, Sez. Pratica. 1907.
   ID. *La via delle vene aperta ai medicamenti eroici.* Roma, tip. Nazion. Bertero e C., 1907.
2. PELIKAN. *Note sur quelques poisons de la côte occidental d'Afrique.* Revue maritime et coloniale, 1864, t. XI, p. 83-85.
   ID. Comptes-rendus de l'Ac. des Scien. de Paris, 1865, p. 1209.
3. FRASER. Proceedings of the R. Soc. of. Edinburgh, 1868; Journal of Anat. and Physiology, 1872.
4. POLAILLON e CARVILLE. Archiv. de Phys. norm. et pathol., 1871-1872, t. 5°.
5. LANGGAARD. Comptes rendus de la Société de Biologie, 22 juillet, 1887.
6. FRASER. The British medical journal, 1887.
7. PASCHKIS e ZERNER. Med. Jahrbücher, VIII. Heft. Wien, 1887.
8. TRAVERSA. *Sull'azione biologica e terapeutica della strofantina* (Studio farmacologico e clinico). Progresso medico, 1888, Napoli.
9. RUMMO e FERRANNINI. *Semeiologia e patogenesi delle aritmie* (Ricerche di fisio-patologia sperimentale). Napoli, De Angelis, 1887.
10. ID. ID. *Azione biologica comparata dei farmaci cardiaci e azione terapeutica dello strofanto e della strofantina.* Riforma Medica, 1888.
11. POPPER. *Ueber die phys. Wirkung des Strofantis.* Zeit. f. Klin, Med. Bd. 16 S. 97-127, 1889.
12. ARROUS e HEDON. Archives intern. de Pharm. et de Thér., vol. VI, 1899.
13. CUSHNY. Arch. f. Phys. Bd. 12, 1901.
14. GOTTLIEB e MAGNUS. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 51, 1904.
15. SANTESSON. Arch. f. Physiol. Bd. 17, 1905.
16. KOCHMANN. Arch. int. de Pharm. et de Thérapie. Vol. XVI, 1906.
    LIAGRE. Journal de Phys. et de Pathol. génér., 1906.
17. FRAENKEL. Separat-Abdruck aus Verhan. des 23 Kongresses für Innere Medizin., 1906.
18. VON R. VON DEN VELDEN. Separat-Abdruck aus der Münchener mediz. Wochen., N. 44, 1906.
19. 20. FRAENKEL u. SCWARTZ. Arch. für exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 57, 1907.
21. STARCK. Deut. Medizine Woch., 1907, n. 12.
22. HEDINGER. Separ. aus der Münch. mediz. Wochens. N. 41, 1907.
23. SCHÖNHEIM. Wiener Mediz. Presse, n. 39, 1907.
24. LUST. Arch. f. Klin. Medizin, n. 4, 1908.
25. HORNUNG. Münch. Med. Woch., n. 39, 1908
26. DEGANELLO. *Sull'azione della strofantina* (Ricerche sperimentali). Policlinico, Sez. Medica. Vol. XV, 1908.
27. FRÄNKEL u. SCHWARTZ. Arch. für exp. pathol. und pharmak., 1908.
28. HOEPFFNER. Deut. Arch. für Klin. Medizin. 1908.
29. CRISPOLTI C. A. *Sull'azione della strofantina.* Atti del XVIII Congresso di Medicina Interna, Roma, ottobre 1908.
30. PANICHI. *Sull'uso della strofantina per via endovenosa.* Policlinico, Sez. Prat., n. 37, 1908.
31. DANIELOPOLN. Arch. des maladies du coeur, des vaisseux et du sang, n. 11, 1908.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. ROSSONI

Iniezioni endovenose di strofantina

per il dott. PENNESI ETTORE, aiuto.

Il Fräenkel nel XIII Congresso di Monaco nell'aprile del 1906 parla con entusiasmo dell'iniezione endovenosa di strofantina. Seguite le orme di Kottmann praticò tale tecnica, nella quantità di un milligrammo per centimetro cubo.

Prima provò il Digalen Cloetta ma ritenendolo non un corpo stabile, giudicò che sarebbe meglio scegliere un corpo del gruppo digitale, ma che si possa ottenere chimicamente puro e che conservi un'azione sempre costante e solubile nell'acqua, e questo corpo per lui è la strofantina.

Scopo precipuo e che spinse all'entusiasmo l'A. è *la rapidità e la forza dell'azione.*

E certo ne' casi, come egli dice, in cui abituati come siamo con le foglie di digitale a non saper precisare nè l'intensità della sua azione, nè sopratutto il tempo, avere un farmaco che in 3-4 minuti agisce è di una comodità veramente straordinaria e niente di più lusinghiero vedere che il circolo da patologico diviene normale, il polso diventa più pieno, il respiro più lento e avere una maggiore diuresi. Attratto da questa lusinga l'ho esperimentato in 10 casi di cui riferisco le storie.

OSSERVAZIONE I. — *Diagnosi*: Influenza pregressa, cardiopatia arteriale, insufficienza aortica in parte nella fase mitralica. Modico idrotorace bilaterale, idropeascite, rene e fegato da stasi.

B... S..., 29 anni, muratore.

Padre morto in seguito a colite. Madre per una malattia acuta polmonare. Un fratello morto di tubercolosi polmonare. Due fratelli e due sorelle in buona salute.

A 9 anni soffrì di pericardite acuta, guarita dopo 3 mesi, senza esiti.

Nel 1904 contrasse lues senza fare cura alcuna.

Verso la metà di febbraio di quest'anno (1907), ammalò d'influenza, durante la quale soffriva di dolori specie nell'emitorace sinistro, forte dispnea, specie, notturna; dolori che non lo hanno più abbandonato fino ad oggi.

Stette malato a casa fino ai primi di marzo, in cui sentendosi meglio, tornò a lavorare ma per due giorni soli, perchè di nuovo ebbe dolori articolari vaghi, cefalea e febbre, e in queste condizioni entra all'ospedale.

Prima di questa infermità dice di avere sempre lavorato a cottimo anche per più ore di quelle che abitualmente si fanno, senza mai risentirne disturbo alcuno. È un modico bevitore di vino abitualmente, salvo la domenica in cui beve più litri. Modico fumatore e mangiatore.

Esame obbiettivo. 17 marzo 1907. — Di preferenza decombe dorsalmente o semiseduto, è affannato, pallido in viso, con lieve arrossamento de' pomelli. Non appariscenti le vene del collo, assenti gli edemi all'estremità. Assenza di ogni tumefazione ghiandolare tranne piccoli ingrossamenti nelle regioni inguinali. Mucose visibili pallide.

L'apparecchio *circolatorio* mostra nella regione epigastrica una modica « vaussure » assenza di ogni pulsazione epigastrica o altre pulsazioni in altri territori vasali, se si eccettui una pulsazione nelle regioni laterali del collo (danza carotidea) e del giugulo. Accennato il fenomeno di Quinke.

Il polso della radiale è ritmico, uguale, frequente (96) celere, alquanto compressibile (1).

I confini del cuore sono: punta alla VI costola un centimetro all'esterno della papilla mammaria. Nel IV spazio lungo la parasternale, nel III lungo la sternale: a destra il margine del cuore deborda un dito dalla marginale dello sterno.

All'ascoltazione: 1° tono alle punte debole come anche alla sede anatomica della mitrale. Ascoltando sulle polmonari e nella sede d'ascoltazione delle aorte si ode un 2° tono accompagnato da un rumore di soffio breve, aspro, intenso. Questo raggiunge il massimo d'intensità nel mezzo dello sterno.

L'*apparecchio respiratorio* mostra un tipo di respirazione addominale corto e frequente (40 atti respiratorî).

Assenza di asimmetria delle due cavità toraciche, non visibili gli spazi intercostali nè rientramenti inspiratorî.

Il frenulo vocale ben trasmesso dovunque, meno però ne' versanti posteriori e inferiori dove diminuisce per scomparire poi dall'angolo inferiore delle scapole in basso.

Il decorso di questa linea di abolizione è orizzontale e si segue anche lateralmente.

La percussione dà lieve suono timpanico nelle due fosse sottoclavicolari e sottospinose, posteriormente la riduzione e l'ottusità segue e conferma i dati della palpazione, *mentre l'ascoltazione* dà mormorio aspro e soffiante in ambedue le fasi su tutto l'ambito superiore e anteriore, in basso e indietro si affievolisce e la respirazione si fa apnoica sulla linea su descritta. La voce ascoltata rileva broncofonia in tutta la zona descritta di riduzione alla percussione.

Addome. — Lievemente svasato nelle regioni laterali, pareti non edematose e non appariscenti le vene superficiali.

Dolenzia rilevabile alla palpazione della regione epatica.

Alla percussione presenza di ottusità nelle regioni laterali, spostabile con i movimenti di lateralità.

Milza. — Non palpabile.

Tutto il resto negativo.

Risponde l'infermo alle domande un po' tardamente e confusamente, e con facilità si eccita e s'irrita.

Ha in media 5 scariche diarroiche al giorno, urina poco, cmc. 750-1000, con 1025 di peso specifico, torbide, albuminose (1 $^0/_{00}$).

---

(1) Sfigmomanometria = polso destro 160, polso sinistro 145.

La temperatura si è mantenuta per qualche giorno, salvo leggiere oscillazioni, a circa 38°.

Il giorno 13, in seguito alla intensa dispnea, piccolezza di polso (100 pulsazioni, respirazioni 47) si pratica un'iniezione di gm. 0.001 di strofantina Merk: previa pressione con lo sfigmomanometro di Riva-Rocci che segna 168; dopo 10′ si riprende la pressione e la troviamo a 218, con 95 di polso e 35 atti respiratori. Il polso si è fatto immediatamente più ampio e si mantiene in queste condizioni su per giù invariate per circa 36 ore e non si

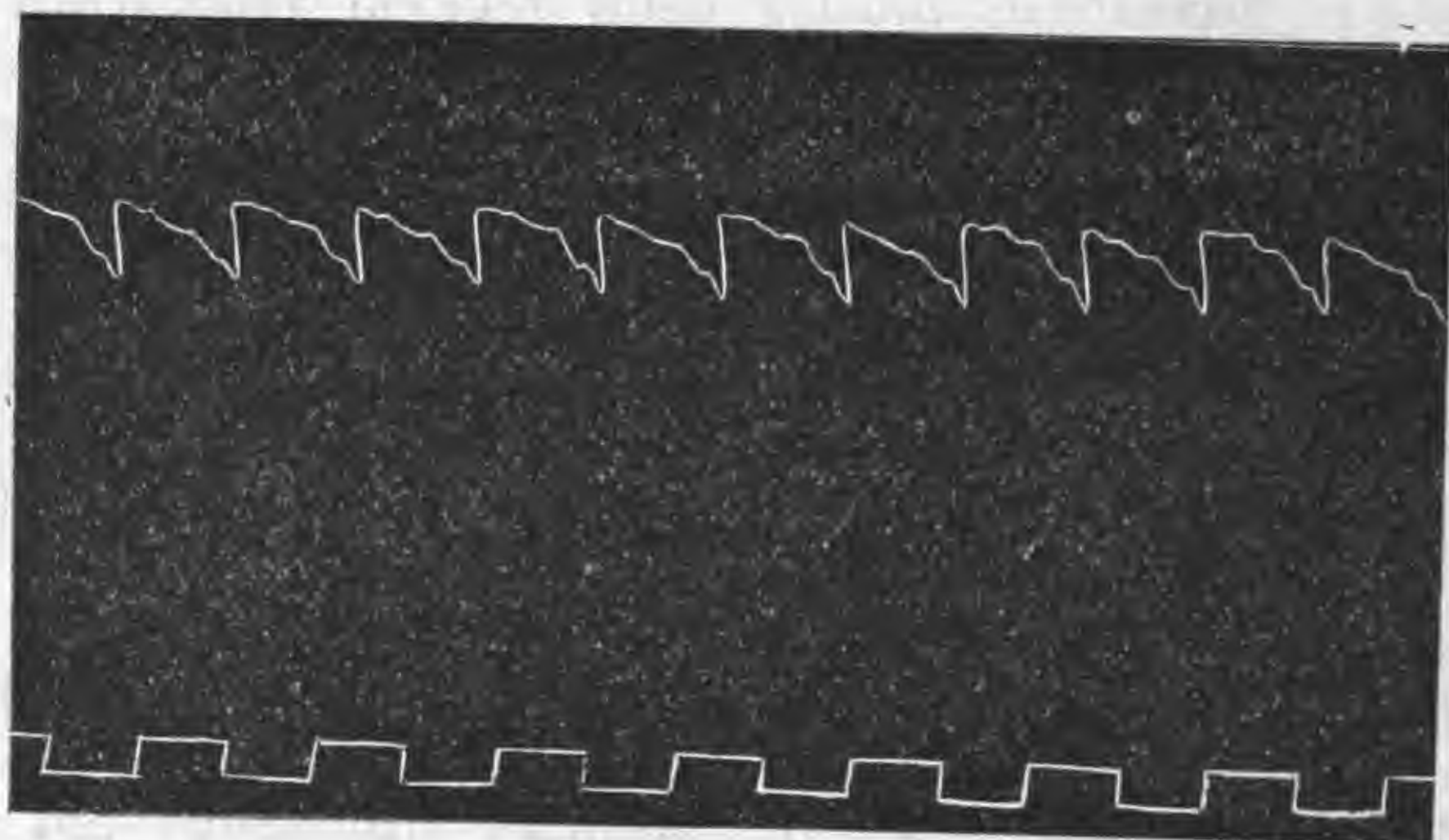



Figura *A*. — Prima dell'iniezione di strofantina.

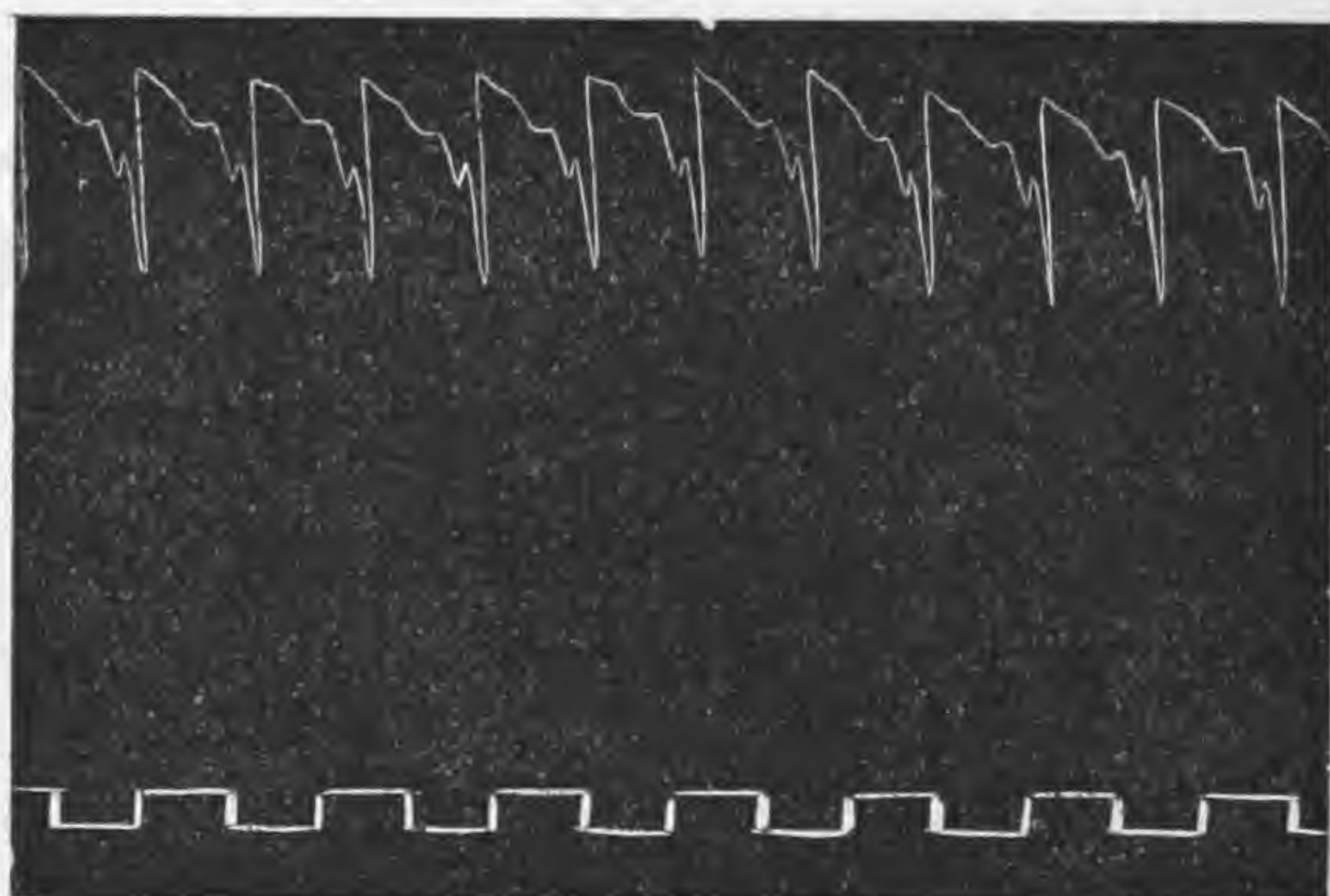



Figura *B*. — 10 minuti dopo l'iniezione di strofantina.

sono avute notevoli oscillazioni nella quantità di urine nelle 24 ore rimanendo sui 1300-1400 cmc.

Il giorno 18, in seguito ad un nuovo accenno di asistolia si pratica una nuova iniezione di 0.001 strofantina con questi risultati:

Alle ore 17, pressione sia a destra che a sinistra alla radiale 165; alle ore 17.50′, pressione in ambedue 215.

Nella notte il malato riposa, ed ha lieve affanno, il polso segna 68 da 98 che era il giorno innanzi, uguale, ritmico, pieno.

L'urinazione 2209/1013 p. sp., mentre il giorno innanzi 1500-1015 p. sp.

I FERRI CHIRURGICI che vende l'*Agenzia del Policlinico* di Roma si garantiscono della mondiale

***

Il giorno 19 il malato malgrado ogni esortazione in contrario vuole uscire e curarsi a casa, togliendoci l'opportunità di seguire oltre questo importante caso.

Osservazione II. — M... G..., 46 anni.

Diagnosi clinica. — Enfisema totale di ambedue i polmoni. Insufficienza cardiaca. Organi da stasi.

Entra all'ospedale il 10 aprile 1907.

Madre morta a 66 anni in seguito a malattie non precisabili; padre, fratelli e sorelle sani.

Dall'età di 25 anni fino ad oggi forte bevitore di vino.

A 40 anni contrasse ulceri seguite da adeniti non suppurate e null'altro.

Da 10 anni a questa parte, accusa durante il periodo invernale tosse e dispnea, che in media durano 2 mesi circa, con abbondante espettorato.

Il mese di marzo di quest'anno durante il periodo invernale l'infermo accusò influenza con dolori rachialgici, lombari, cefalea.

Circa un mese prima di queste notizie l'infermo ha notato lieve stanchezza agli arti inferiori che lo costringeva a rimanere lontano dal lavoro.

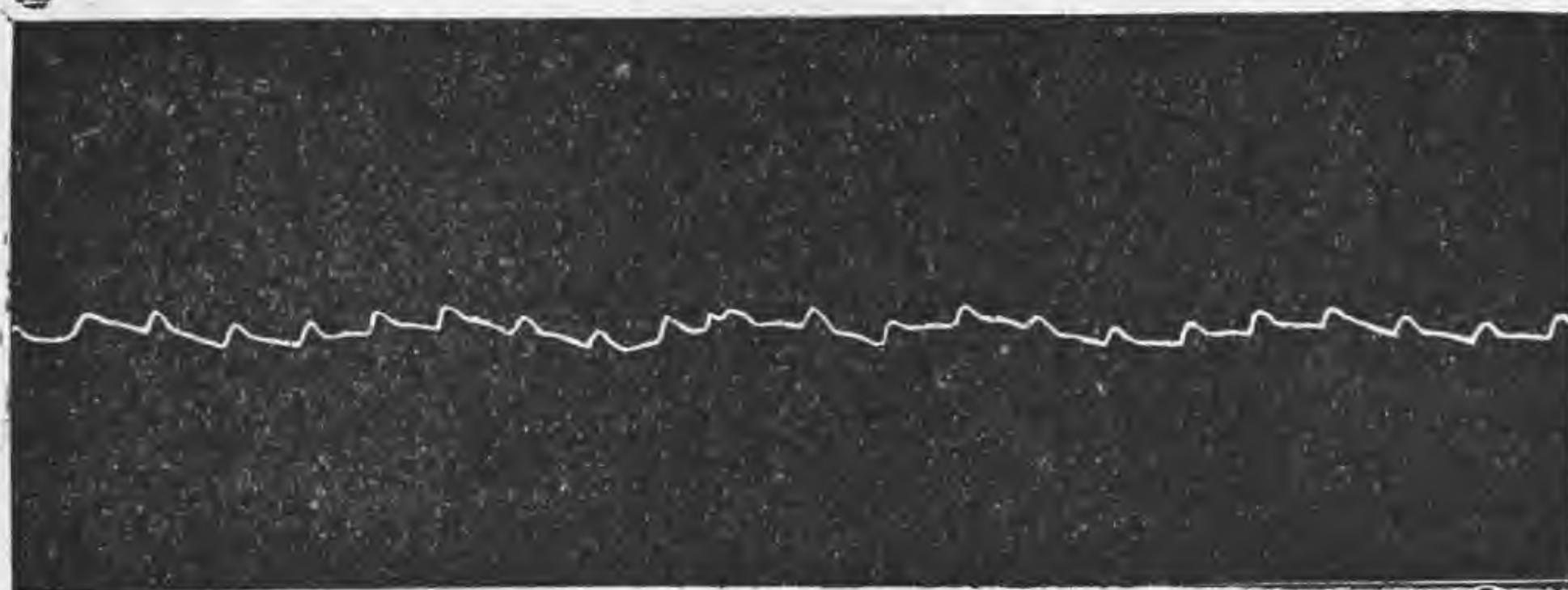



Figura *A*. — Prima dell'iniezione di strofantina.

L'affanno si è esacerbato a poco a poco: finchè 10 giorni or sono fu costretto a mettersi in letto, accusando inoltre forti dolori all'ipocondrio destro, abbondante escreato purulento accompagnato da qualche stria sanguigna.

Esame obbiettivo. Apparecchio circolatorio. — Cianosi intensa (bleu scuro) delle labbra, padiglione dell'orecchio, letto ungueale: pulsazioni visibili delle giugulari, e edema diffuso a tutto il corpo. La punta del cuore si rileva al IV spazio, lungo la emiclaveare. Visibile pulsazione epigastrica. Cuore destro leggermente debordante. All'ascoltazione soni parafonici su tutti i focolai: nessun soffio. Polso alla radiale 114, pressione 140 (sfigmomanometro Riva-Rocci) inuguale, aritmia.

Apparecchio respiratorio. — Torace aumentato in tutti i suoi diametri. Confini polmonari abbassati almeno di due dita, affatto scorrenti sotto i profondi atti inspiratori. Intenso affanno all'ascoltazione, rantoli ovunque, sia ispiratori che espiratori.

Organi addominali. — Fegato aumentato *in toto* di volume, dolente alla pressione, di superficie liscia, difficilmente rilevabile il bordo. Altezza totale lungo la parasternale cm. 22. Milza leggermente ingrandita, sporgente tre dita al disotto dell'arcata costale, dura, indolente.

Durante la breve dimora nella clinica dal 10 al 13 aprile le sue condizioni si sono mantenute sempre gravissime, scarsa l'urinazione 1100/1010 p. sp. 350-900. Le temperature hanno raggiunto un massimo di 38°, la media 37°.5. Le urine normali. Il polso oscillante tra i 120-132.

Il giorno 12, alle ore 12.30 si pratica un'iniezione endovenosa 1 mgm. di strofantina e alle 18 un'altra e nel diario del mattino seguente si trova: cianosi intensa alla faccia, alle mani ai piedi, polso piccolo quasi impercettibile. Toni del cuore embriocardici. Posizione dell'ammalato ortopnoica. Respiro 32, pressione 116 (Riva-Rocci). Si pratica alle 11 del giorno 13 un altro mmgm. e insieme un salasso al braccio.

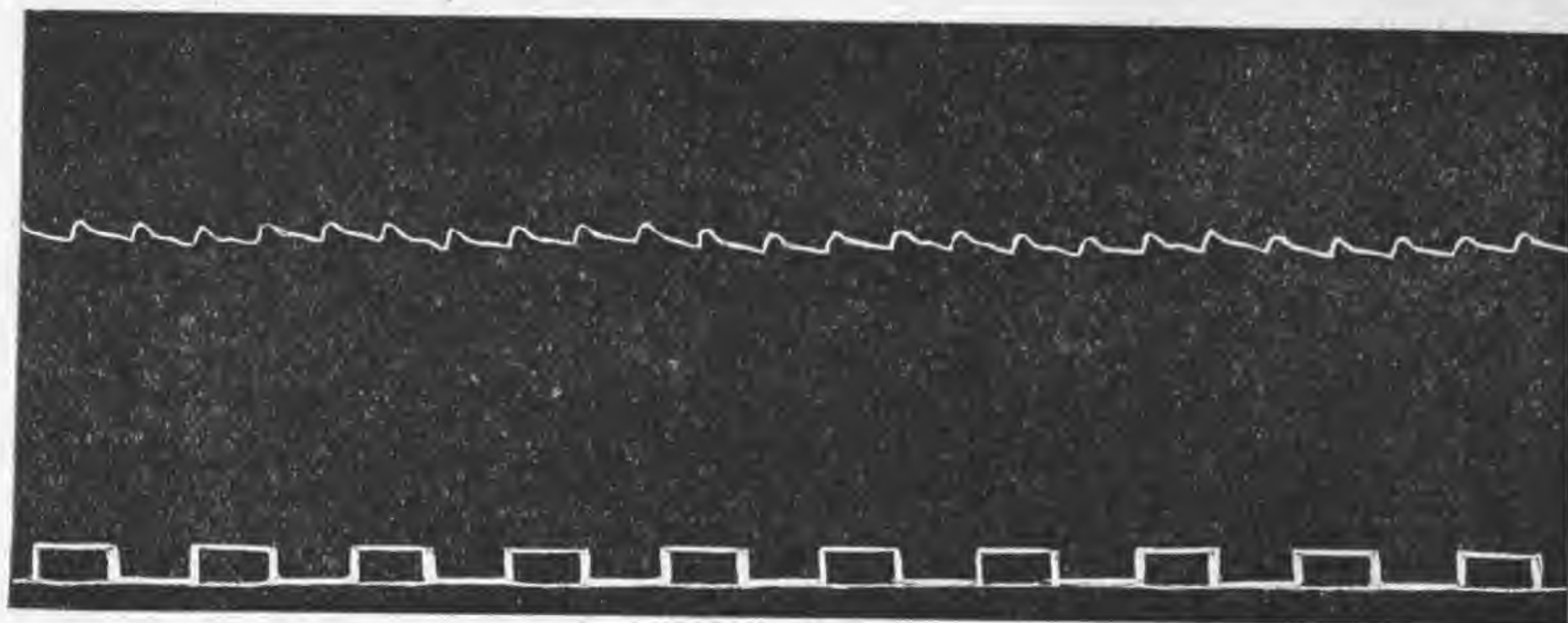



Figura *B*. — Dopo l'iniezione di strofantina.

Le condizioni non mutano e nella sera muore.

L'*autopsia* conferma un enfisema totale bilaterale e un'ipertrofia notevole del ventricolo destro (circa un centimetro di spessore). Modica ipertrofia del sinistro. Aorta sana. Fegato e reni sani.

Osservazione III. — P... G..., 57 anni, facchino, entra nel padiglione della Patologia l'11 marzo 1907.

Diagnosi. — Enfisema polmonare. Catarro bronchiale diffuso.

Nulla d'importante nell'anamnesi remota. Bevitore, non luetico.

L'anno scorso fu ricoverato al Policlinico per affanno; dopo una ventina di giorni uscì migliorato, ma in seguito i suoi disturbi peggiorarono progressivamente, onde ricorse di nuovo all'ospedale.

Si lamenta sopratutto di affanno e tosse con abbondante escreato, non cefalea, non febbre. Scarso appetito, poche urine.

All'*esame obbiettivo* si mostra di colorito lievemente cianotico. Torace aumentato in tutti i suoi diametri, respiro addominale, frequente, (30 al minuto). Si ascoltano ronchi su tutto l'ambito polmonare e rantoli umidi a piccole e medie bolle alla base dei due polmoni e nell'emitorace anteriore destro. Margini polmonari inferiori abbassati e non spostabili nelle inspirazioni.

Cuore. — L'ictus non si scorge, non si vedono pulsazioni abnormi; le giugulari ripiene si disegnano nettamente sotto la pelle. Nulla d'importante alla palpazione del cuore. La percussione dimostra aumentata l'aja di ottusità che a sinistra oltrepassa di un dito trasverso la mammillare, a destra di due dita il margine sternale, in basso occupa il V spazio intercostale. L'ascoltazione riesce molto disagevole per i rumori respiratori e la frequenza e aritmia delle pulsazioni, onde non si può esattamente determinare la presenza di soffi. Polso 110 inuguale, aritmia notevole.

Fegato aumentato di volume oltrepassa di oltre un dito trasverso l'arcata costale ed è lievemente dolente alla palpazione, come pure è dolente la palpazione in corrispondenza dell'epigastrio. Milza lievemente aumentata di volume. Urine normali per qualità.

Il giorno stesso del suo arrivo si pratica un'iniezione di gm. 0.001 di strofantina Merk. Si saggia la pressione e si traccia la curva sfismografica

prima e dopo. Al Riva-Rocci segnava alle ore 16 169 su ambedue le radiali, polso 88; tracciato dopo 15 minuti pressione 193, polso 85.

Questa iniezione non fu dovuta più ripetere ed ecco i diari successivi.

Nella notte successiva il malato è stato completamente tranquillo, si sente più sollevato, non ha più affanno. Obbiettivamente si nota, turgore molto diminuito delle giugulari, colorito delle mucose visibili roseo. Il polso si è regolarizzato e la pressione media si è elevata a 187, meno dispnoico. Respirazione 18 atti respiratori. Si mantengono i fatti catarrali descritti il giorno innanzi, ma l'espettorazione è nulla.

Notiamo un'abbondante poliuria cmc. 4500/0.1012 p. sp. la quale diminuisce ne' giorni successivi a 2500, 1000 per poi mantenersi successivamente a circa 1300, 2000, 1800, 1500, con un p. sp. oscillante tra 1018-1016. Il polso è stato in media di 78 pulsazioni ed il respiro 19-20. Mai temperatura innalzata al di sopra 37°.6 il primo giorno dopo l'iniezione e nessuna altra temperatura al di sopra di 37° nei successivi. Viene licenziato il giorno 27 dello stesso mese dopo 15 giorni di degenza in condizioni di perfetto ristabilimento.

Osservazione IV. — P... C... proviene da Roma, entra il 28 marzo 1907.

Diagnosi. — Insufficienza mitralica in scompenso. Enfisema polmonare. Fegato e reni da stasi. Edemi ad ambedue gli arti inferiori.

È stato ricoverato all'ospedale circa 10 volte nello spazio di due anni circa. Le sue sofferenze sono sempre state affanno, sbarra epigastrica, inappetenza e talora, edemi fugaci all'estremità inferiori. È stato ogni volta curato con cardiocinetici (strofanto, teobromina, adonis) ed ogni volta è uscito molto migliorato.

Nel 1883 ebbe dolori articolari della durata di 4-5 mesi curati con preparati salicilici e in seguito con bagni termali ad Acqui a cui ha dato una grande importanza.

Da allora non aveva più avuto dolori. Ha esercitato i più svariati mestieri specie ne' 7 anni che ha passato nell'America del Sud. Attualmente fa il portiere. Nega la lue ed ogni altra malattia venerea. Ammogliato non ha figli. Modico bevitore (circa un litro al giorno). Genitori morti per completa senilità.

Esame obbiettivo. — Cianosi alla faccia e agli arti superiori. Affanno intenso. Senso di ambascia. Edemi discreti agli arti inferiori. Si nota una discreta replezione de' vasi venosi del collo, più specialmente a destra che a sinistra.

Torace. — Forma *in toto* a botte. Pulsazione della regione epigastrica (respiro 40, polso 100).

L'esame della regione cardiaca fa rilevare una « vaussure » dell'aja animata da sollevamento *in toto* di detta aja. Alla *palpazione* non si notano fremiti. Alla *percussione* non si può rilevare un ingrandimento delle sezioni destre del cuore. La punta batte al VI spazio (2 cm. all'esterno della mammaria). Gli altri limiti sono: 3° spazio lungo la parasternale, 4° lungo la mammillare. All'*ascoltazione.* Soffio sistolico alla punta che occupa il 1° tempo e la piccola pausa; 2° tono rinforzato sul focolajo della mitrale.

L'*apparato respiratorio,* mostra, per la forma già descritta a forma di botte, un abbassamento di un dito trasverso de' margini inferiori dei polmoni, con una abolita escursione inspiratoria de' medesimi. Spazi sopraclavicolari pianeggianti.

Cavità addominale vuota di liquido.

Il fegato è debordante 4 dita trasverse sotto l'arcata costale lungo la mammillare.

Riassunto del diario. — Il malato è stato ricoverato dal 18 marzo 1907 all'8 maggio 1907 (41 giorni).

Il giorno seguente della sua venuta si pratica un'iniezione endovenosa di gm. 0.001 strofantina perchè l'ammalato è affannato; il rimanere al letto gli è impossibile ed è costretto a star seduto su una sedia. Discretamente cianotico (atti resp. 32). Prova una sensazione di oppressione all'epigastrio e dolenzia alla regione ipocondriaca destra, dove la palpazione del fegato riesce dolente. All'ispezione si nota una concitazione di vasi del collo, specie a sinistra, sia della regione precordiale.

Pulsazione epigastrica manifesta, polso ritmico, un po' compressibile frequente. Quasi impercettibile l'ascoltazione del 1° tono alla punta. Il 2° tono sulla punta è sostituita da un soffio dolce. Deboli i toni sugli altri focolai.

Alle ore 11 ½ del mattino R. 40, P. 100, press. Riva-Rocci 155.

Presenza di albumina nell'urina 2 ‰ e assenza di ogni altro elemento patologico, scarsa la quantità (300 o poco più).

Alle 12 ½ si pratica l'iniezione di strofantina 0.001. Alle 13 si nota subito 170 di press. (Riva-Rocci) e 84 di polso (non si può prendere la curva sfigmica per la molestia di cui soffre il malato nel dovere star fermo con l'apparecchio, ecc).

La notte seguente all'iniezione è stato anche insonne, ha avuto varie scariche diarroiche e l'urinazione è scarsa (1300) sebbene più abbondante del giorno avanti; il polso si mantiene nella condizione invariabile del giorno avanti. È però un pochino meno affannato e gli edemi diminuiti.

Il giorno 31 cmc. 1050/1002 p. sp. di urina, varie scariche diarroiche, notte insonne e nulla d'invariato. Nella notte dal 31 al 1° il malato accusa un senso di sollevamento ed al mattino verso le 3 ha potuto dormire. Ha escarso espettorato, muco-purulento. P. 96, press. 160.

Il giorno 2 somministrazione di strofanto (20 goccie per bocca) albumina scolata a 0.50 ‰. Urina quantità cmc. 700[1016 p. sp.

Il 3 nulla d'invariato.

Il 4 cmc. 2050/1008 p. sp. e 20 gocce di strofanto.

Il 5 il malato prova solo un senso di debolezza generale. Non ha però più affanno, polso ritmico 68.

Dal giorno 6 al 18, 20 goccie *pro die* di strofanto e tintura.

A poco a poco le condizioni dell'infermo vengono a trovarsi come nel 2° giorno di degenza nella sala.

La quantità dell'urina scende fino 900[1015 p. sp.

Gli edemi tornano a farsi gravi specialmente nell'arto sinistro, e l'affanno non opprimente. Cianosi non grave della faccia e degli arti superiori.

Si pratica quindi a mezzogiorno 0.001 di strofantina. Prima di essa il P. era 88, la pressione 175.

Il giorno 19 ha 3000 di urinazione e accusa un senso di sollievo, la cianosi è quasi scomparsa. Non è affannato. Ha potuto riposare tutta la notte a differenza del passato. Il polso rispetto a ieri è meno vuoto, meno frequente (68) atti respiratori 24.

Le urine, nei giorni successivi 20-21 si mantengono sui 2200/1009 di p. sp., poi a poco a poco arrivano a 1500 e si mantengono stazionarie; il malato, (si trova nel diario del 24 aprile) può decombere in ogni lato. Non ha più affanno e tosse ed escreato. Gli edemi sono scomparsi. Albumina nelle urine si mantiene con traccie, zucchero assente. Si continua sempre un grammo di tintura di strofanto *pro die.* Però le urine a poco si fanno scarse e scendono ad un minimo di 300-550 con 1019 di p. sp.

Il giorno 28 aprile 1907 si sente nuovamente affannato, è cianotico ed accusa sbarra epigastrica.

Sta semiseduto, è un po' cianotico ed un po' affannato (R. 32). Polso ritmico, vuoto, frequente 84, pressione 168.

Si pratica un'altra iniezione endovenosa di 0.001 di strofantina alle ore 10.

Il 29: urina 2500/1011, l'infermo passa bene la notte senza affanno nè tosse. Cianosi quasi scomparsa, P. 72, pressione 155.

Il 30 le urine scendono 1800/1011, un grammo di tintura di strofanto *pre die.*

Il 1° maggio le urine scendono 1000/1017, un grammo di tintura di strofanto *pro die.*

Il 2 maggio le urine scendono 500/1041, un grammo di tintura di strofanto *pro die.*

L'infermo di nuovo intensamente cianotico, respiro 30. Ortopnea. Ha avuto anche qualche conato di vomito. Affanno anche durante la notte, la quale è passata insonne. P. 96, vuoto, compresibile, pressione 155.

Si pratica alle 10 gm. 0.001 strofantina. Alle 10 ½ la pressione sale nnovamente a 170 e diminuisce la cianosi e l'affanno.

Il 3 maggio urine 2550/1012 p. sp. Affanno e cianosi scomparsi. Può tenere indifferentemente qualunque decubito. R. 22, P. 68. Notte tranquilla e seguìta da sonno. Pres. 152, valido, lievi edemi retromalleolari.

Questo stato di cose perdura invariato fino alla sua uscita, che avviene il giorno 8 maggio. Le urine sempre sui 1450-1500/1019 p. sp.

OSSERVAZIONE V. — D... G... G..., 65 anni, bracciante.

Entra il 10 aprile e ne esce il 24 dello stesso mese.

Diagnosi. — Cardiopatia arteriale. Insufficienza mitralica. Idrotorace bilaterale.

Nulla d'importante nel gentilizio; a 30 anni prese moglie, da cui ebbe quattro figli che godono buona salute. La moglie nessun aborto. Ha sofferto anche di febbri malariche, guarite con sali di chinino. Nega lues. Non bevitore.

Ricorre all'ospedale perchè da circa un mese accusa nuovamente dolore sotto l'ipocondrio destro e dispnea con espettorato muco-purulento di colore giallastro. Dice di avere avuto edemi ai piedi e che scomparvero pochi giorni fa.

Esame obbiettivo. Apparato circolatorio. — Cianosi lieve delle labbra, modica replezione di vasi del collo. Punta del cuore visibile al V spazio, un centimetro all'esterno della mammillare. Non si notano fremiti. In corrispondel giugulo si palpa nettamente l'arco dell'aorta. Visibili e ingrossate le arterie (omerale, succlavia, crurali, ecc.).

Polso alla radiale, ritmico, discreta pressione media, a pareti dure (pulsazioni 60). Percussione non fa rilevare ingrandimento del cuore destro, ma sì del sinistro. Ascoltazione: rumore di soffio in corrispondenza del III spazio intercostale sinistro, che si ode anche meno intenso sui focolai d'ascoltazione dell'arcata polmonare.

Il II aortico rinforzato e squillante.

Apparecchio respiratorio. — Leggiero affanno accompagnato da tosse, con espettorato muco-purulento (R. 26).

Di notevole non si riscontra che un discreto versamento in ambedue le arcate toraciche, rilevabile con la percussione a livello dell'angolo inferiore della scapola. La puntura bilaterale dà esito ad un liquido giallo-citrino non torbido.

Addome. — Milza leggermente ingrandita in basso, fegato nei suoi confini normali, altezza massima 14 cm. lungo la parasternale.

Riassunto del diario. — Durante la permanenza mai febbre. Le urine contenevano traccie di albumina e la quantità ha subìto delle oscillazioni, di cui in seguito.

Il giorno 11 si pratica una iniezione endovenosa della solita quantità di 0.001 di strof. Pressione allo sfigm. (Riva-Rocci) 156 prima, e dopo 162. Questa iniezione è seguìta da un 200/1011 di urina. Il giorno seguente si

ripete un milligrammo e si trova che l'infermo decombe bene in tutte le posizioni, non è più cianotico, ha sempre la tosse, ma meno abbondante l'espettorato. Rispetto a ieri dice di sentirsi meglio. P. ritmico 62, facilmente compresribile. Pres. 150. Urine 1900/1013. Con nostra sorpresa il liquido pleurico accenna a diminuire, e dopo 7 giorni si nota la scomparsa completa. Le urine si sono mantenute in questi giorni piuttosto scarse 900/1021-850/1021. Tre scariche diarroiche abbondanti.

Gli atti respiratori sono scesi a 19. Polso ritmico 60.

I toni del cuore sono deboli: sdoppiato il II sulla polmonare.

Esce in buone condizioni, senza affanno e scarso espettorato vischioso, biancastro.

Osservazione VI. — P... L..., 66 anni, entra il 15 giugno 1907. Padre morto per emorragia cerebrale, poliartrite, in giovane età.

Diagnosi. — Insufficienza mitralica, nefrite acuta.

Da tre anni soffre di affanno, gradualmente aumentato fino a comparire al minimo sforzo: in seguito comparvero edemi, cardiopalmo. Ricoverato una prima volta all'ospedale, gli si riscontrò versamento pleurico destro e gli estrassero circa 2 litri di liquido. In quest'anno, 1897, nel gennaio e nell'aprile fu ricoverato due altre volte nell'ospedale, dove fu sottoposto a toracentesi, estraendosi la prima volta 1300 cmc. di liquido e la seconda 1800.

Il liquido fu sempre limpido, citrino, di basso peso specifico, con scarsa fibrina. A giugno entra nuovamente per crescente affanno, dolori all'ipocondrio destro e all'epigastrio, edemi notevolissimi agli arti inferiori e anasarca.

Obbiettivamente. — Presenta polso piccolo, aritmico, inuguale frequente (140). Somministratagli la digitale, migliorò il polso, si ristabilì un relativo compenso cardiaco e si potè ascoltare nettamente un soffio in primo tempo sulla punta, ed un rinforzo notevole sulla polmonare, ingrandimento dell'area del cuore, sia destra dello sterno, sia a sinistra.

L'esame delle urine dette un reperto evidente di nefrite acuta emorragica. Le condizioni peggiorarono.

Il 16-17 giugno, diuresi diminuita, si ricorse fin dal primo giorno alle iniezioni eccitanti di caffeina e canfora ogni tre ore ed a clisteri di solfato di soda.

Si pratica quindi il 17 una toracentesi con fuoriuscita di 250 cmc. di liquido giallastro leggermente torbido.

Il 23 giugno altra toracentesi ed uscita di 550 cmc. di liquido citrino.

La diuresi diminuisce, sicchè da 900 cmc. il 24, si arriva il 29 giugno a 400 cmc. Si fa anasarcofico, il polso frequentissimo (embriocardia).

Visto l'imminente pericolo, si pratica anche il 30, il 1° ed il 2 luglio iniezioni endovenose di strofantina di un milligrammo, ma le condizioni non migliorano e il 2 avviene l'*obitus*.

Riassunto del diario. — Durante la permanenza ha presentato vomito e talora diarrea, ma non continuativa, e in genere il vomito ha avuto un decorso ora breve, ora è stato unito per parecchi giorni. In genere inappetenza, lingua secca.

A carico dell'aparecchio respiratorio senso di ansia e sensazione di morire talora. Talora deliri notturni e talora gridi. Disturbi respiratori caratterizzati da dispnea continua e talora esacerbentesi ad accessi e nel giorno 23 giugno comparsa dei fenomeni di Cheyne-Stokes, mentre i giorni avanti si erano avuti fenomeni di respirazione periodica.

A carico dell'apparecchio circolatorio, oltre il soffio già descritto, comparsa negli ultimi giorni di un ritmo di galoppo (*bruit de galop*).

Osservazione VII. — P... A..., calzolaio, 23 anni.

Diagnosi. — Endo-miocardite infettiva.

Nessuna malattia fino agli ultimi di agosto 1907, in cui ammalò con febbre e dolore alla regione splenica. La febbre durò circa 20 giorni, era continua ed aumentava la sera. Il dolore è scomparso dopo 10 giorni. Accolto per questi disturbi a Santo Spirito, ne uscì migliorato.

Attualmente ha affanno, febbre serotina e cefalea.

Esame obbiettivo. — Edema della faccia, palpebre inferiori e gote.

Torace. — Zona d'ottusità alla base sinistra per circa 4 cm. con fremito e murmure abolito.

Cuore. — Punta al IV spazio, due dita all'esterno della papilla mammaria, a destra deborda di circa un dito, nulla all'ascoltazione.

Fegato. — Come diametro massimo longitudinale lungo la mammillare è di 20 cm.

Milza. — Anch'essa molto ingrandita; diametro massimo 24 cm., con un margine superiore che arriva all'ascellare media alla 6^a costale ed il polo inferiore è ad 1 cm. al di sopra dell'ombelicale trasversa.

L'urina non presenta elementi anormali; è piuttosto scarsa, il peso specifico normale; in seguito alla somministrazione di diuretina la diuresi ascende a 2000-1014 e nei giorni di 20-21 ottobre si ha epistassi imponente che si mitiga con il tamponamento posteriore.

Ha sempre febbre a tipo intermittente e il massimo si ha nelle ore pomeridiane.

L'esame obbiettivo ripetuto nel pomeriggio del 4 ottobre fa rilevare presenza di liquido in ambedue le pleure, ma più abbondante di prima e fa notare uno sfregamento a destra.

Ha tosse al minimo sforzo.

Fegato e milza ingranditi, ma meno di prima.

Polso piccolo irregolare.

Presenza di scarso liquido nel cavo addominale.

Funzione dell'alvo normale. Apparato urinario normale.

Il 5 ottobre una puntura esplorativa del torace dà presenza di liquido ematico. Si pratica una iniezione endovenosa di strofantina e si ha solo come risultato un'aumentata diuresi di 2000 e l'8 ottobre con la paracentesi si estrae più di un litro di liquido siero-ematico: intanto compare anasarca che si limita alla cute del dorso e alle gambe.

Si praticano iniezioni di digitalina e il giorno 11, l'anasarca malleolare è diminuito e quasi scomparso il giorno 15. Però la febbre intermittente non recede mai.

Poi improvvisamente il giorno dopo ricompare affanno, si fa manifesta e abbondante l'idrope-ascite che era quasi scomparsa e cresce il limite di ottusità nel torace posteriore fino all'angolo di ambedue le scapole.

Si somministra caffeina e strofanto.

Il 19 si trovano stazionari i versamenti pleurici e l'anasarca delle gambe aumentato e la febbre sempre a tipo intermittente con temperatura massima un po' diminuita; in media 37.7.

Ma aumentando nuovamente l'affanno, la cianosi e l'anasarca si pratica una paracentesi e si estraggono 3000 cmc. di liquido siero ematico.

Compaiono macchie ecchimotiche alla faccia anteriore della spalla, sul torace e sull'addome.

Aumentando a poco a poco il disturbo muore in compendio il 29 ottobre 1907.

Furono continuamente somministrate ora strofanto 20 goccie, ora caffeina, ora diuretina.

Osservazione VIII. — M... R..., 57 anni, sarto.

Diagnosi. — Polmonite doppia.

Padre morto in seguito ad intossicamento, madre di malattia ignota.

Blenorragico più volte, fumatore e bevitore discreto, nega lues. Ammogliato, si è avuto un solo aborto.

Sempre bene in salute. Fino al febbraio 1908 in cui verso i primi del mese ha cominciato ad avvertire malessere, febbre, nonchè un brivido e dolore puntorio alla mammella destra. Poi sopraggiunse affanno, tosse senza espettorato.

Obbiettivamente. — 4 febbraio 1908, 6° giorno di malattia. Ottusità a tutto il torace destro e soffio bronchiale all'apice di esso. A sinistra rantolo a grosso e medie bolle. Aja cardiaca coperta. Espettorato colore prugna, denso, appiccicaticcio. Polso piccolo, frequente.

Urine. — Albumina senza elementi renali.

Si iniziano iniezioni eccitanti ogni 6 ore e il giorno 6 infuso di digitale con ipodermoclisi. Temperatura media sui 39.

Il 7 si fa intermittente il polso e molto frequente (130), stato generale molto grave. Si pratica un'iniezione endovenosa di strofantina di 0.001 senza esito e il giorno 8 muore.

Osservazione IX. — A... A... Entra il 7 febbraio 1908.

Diagnosi. — Polmonite crupale del lobo pep. polm. sinistro

Anamnesi. — Non si può nè interrogare nè rilevare l'esame obbiettivo dato il suo stato generale gravissimo. Si può apprendere solo qualche notizia al 3° giorno in cui si rileva di nulla d'importante c'è stato nel suo passato. Nessuna infezione pregressa. Non bevitore, non fumatore, non lues.

Esame obbiettivo. — Appena giunto dispnea grave. Condizioni generali buone, lingua impaniata.

Torace. — Metà sinistra posteriore, ottusità dalla metà circa della scapola fino ai confini inferiori. In avanti l'ottusità comincia alla IV costola e si confonde con l'ottusità epatica. In queste zone descritte si ha ovunque soffio bronchiale.

Cuore. — Punta al IV spazio, un centimetro in dentro della mammillare. Deborda a destra di un centimetro. Toni normali. 2° tono polmonare rinforzato, sdoppiato. Toni aortici normali.

Milza. — Non debordante.

Urine. — Con presenza di albumina, senza elementi scolimentosi.

Espettorato spumoso aereato muco-purulento con strie di sangue.

Si iniziano le iniezioni eccitanti.

La temperatura si mantiene per due giorni sui 39, raggiungendo come massimo 39.5. Il giorno 9 aumentando esageratamente la dispnea, si ha cianosi e palpandosi un polso piccolo appena percettibile con 120 di frequenza e con un ritmo alla punta embriocardico, con diminuzione notevole di urine non corrispondendo le iniezioni eccitanti di olio canforato e stricnina, ogni 4 ore, si pratica una iniezione endovenosa di 0.001 di strofantina, ma senza esito alcuno poichè l'*obitum* avviene nella sera stessa del 9.

Osservazione X. — M... G...

Diagnosi.— Polmonite crupale del lobo superiore e medio del polmone destro.

Per lo stato generale in cui viene all'ospedale il giorno 6 febbraio 1908 non si riesce a interrogare l'infermo sullo stato pregresso della sua salute.

Ha cianosi del volto e delle mucose, sensorio ottuso.

Espettorato rugginoso, e alla percussione del torace si apprezza ottusità e soffio bronchiale a tutta la metà destra del torace in corrispondenza di lobi superiori e inferiori. Si pratica la mattina del 7 una iniezione endovenosa di strofantina e un'altra la sera di 0.001 di strofantina, però non si riesce a far scomparire la cianosi e l'affanno e la frequenza del polso che raggiunge i 140 piccolo, impercettibile e irregolare e i 40 atti respiratori.

Tuttavia il giorno 8 si può notare un leggiero miglioramento nel senso che il polso è sceso a 116 e il respiro a 36 e il 9 a 120 e respiro 24 mannendosi la febbre intorno a 38.

Le condizioni anatomiche del polmone si mantengono quasi invariate:

con accenno alla risoluzione cioè i rantoli crepitanti specie espiratori nella zona suddescritta.

Il giorno 10 il polso segna 120, il respiro 60 e la temperatura non supera i 39. Muore in compendio.

Non è scopo nostro di rifare la storia e discutere l'uso e l'azione della strofantina, argomento già trattato per lungo e largo da circa 20 anni da due illustri italiani, il Rummo ed il Forlanini, che si occuparono per primi di numerosi cardiocinetici e specialmente dello strofanto e strofantina, apparsi allora da poco tempo sull'orizzonte medico. Questi autori però non praticarono, come ha fatto Kottmann, iniezioni endovenose.

Abbiamo voluto provare questo medicamento in cui si è vantata la rapidità e la forza anche nei polmonitici. E da qui anzi vogliamo fare qualche osservazione in proposito. Abbiamo scelto a bella posta casi molto gravi in cui poco tempo si lascia al medico di pensare ed attendere, come per lo scienziato: casi in cui bisogna ch'egli trasformi immediatamente in potenza la sua sapienza.

Si è praticato in M..., in cui per lo stato generale così grave, in cui è venuto all'ospedale, era impossibile perfino l'interrogarlo. Aveva cianosi, sensorio ottuso, con polso a 140, con 40 atti respiratorii. Con polmonite totale di tutto il lobo destro. Si fa un'iniezione la mattina del 7 senza esito e solo dopo 24 ore si ha solo un leggiero miglioramento, essendo il polso sceso da 140 a 116 ed il respiro a 36.

L'esito *in obitum* avviene dopo 2 giorni. L'effetto negativo della strofantina era stato seguìto dall'infuso della digitale e dalle iniezioni eccitanti di caffeina e olio canforato.

***

Nel M... R... in cui nulla si rileva nell'anamnesi e in buona salute fino al giorno della malattia, verso il 7° giorno di questa, con polso a 130, non ostante le ripetute iniezioni eccitanti di caffeina e olio canforato, per lo stato generale minaccioso, si pratica 0.001 di strofantina per via endovenosa, ma anche qui senza effetto.

***

Nell'A... entrato il giorno 7 febbraio 1908 l'*obitum* avviene dopo due giorni. Anche qui nessuna infezione pregressa, senza intossicazione nè d'alcool o tabacco.

All'esame obbiettivo il cuore destro deborda. I reni, tranne un'albuminuria, non presentano profonde alterazioni.

Muore dopo due giorni. Si pratica l'iniezione endovenosa di 0.001, dopo che ogni altro eccitante rimane senza effetto. Anche qui polso 120 prima dell'iniezione.

L'esito negativo in questi 3 casi di pneumoniti lobari gravissime non induce certo a generalizzare, nè tanto meno, data l'insufficienza di ricerche un po' dettagliate, farne deduzione e induzione sul meccanismo di azione del farmaco in questione.

Era naturale, in chi aveva in cura i malati, lo sperimentare per via endovenosa un farmaco di cui si vantava l'uso pronto, ma in tutti fu nullo.

Si aggiunga che ad abbuiare ancora più l'azione di esso vi entra quella di altri rimedi, come la caffeina e l'olio canforato. In uno solo (X), appena

dopo entrato all'ospedale, senza altri fenomeni pregressi si pratica l'iniezione di strofantina e si trova dopo 24 ore una diminuzione, un rallentamento del polso da 140 a 120, con 16 atti respiratori minori; ma dopo 24 ore si aggravano di nuovo le condizioni generali e l'infermo muore. Numerosissime sono le domande che potrebbero affacciarsi perchè l'azione su di questi fu negativo: ma una importante ce ne possiamo fare. Essendo lo strofanto e il suo alcaloide il più potente dei farmaci miocardiocinetici, come vogliono il Rummo e il Forlanini, clinicamente deve essere riguardat come unao risorsa terapeutica di grande utilità, sempre che da una parte sia urgente elevare rapidamente il lavoro meccanico del miocardio e dall'altra il miocardio non sia se non in piccolissima parte degenerato. Non è dunque irrazionale dedurre che, data la infezione diplococcica e data la scarsa e passeggiera azione dello strofanto si trovasse il miocardio in una degenerazione corrispondente al rigonfiamento torbido degli elementi muscolari ed in uno stato avanzato. È una sola delle ipotesi che si può affacciare, perchè nulla sappiamo dello stato dei reni, nè della pressione arteriosa, nè dell'innervazione cardiaca. Negli altri due casi VIII-IX, si può sapere che lo stato degli epiteli renali, benchè lascino filtrare albumina, è tuttavia in buone condizioni; mancando nel sedimento urinario ogni elemento. Si sa che dopo 3 giorni di degenza, nel nono giorno di malattia, dopo essersi per due giorni praticate le iniezioni cutanee di caffeina e olio canforato e somministrato un infuso di caffeina, il polso si fa intermittente e sale a 130 con una temperatura sino a 39. Un milligrammo di iniezione endovenosa. Negativo.

Meglio e più definita è la situazione del caso III affetto da una lesione mitralica e da una nefrite acuta emorragica. Ci troviamo dinnanzi ad un asistolico mitralico; infatti dapprima l'iposistolia, cioè la palpitazione e la dispnea si sono costituiti in un tempo relativamente lungo (3 anni); la tensione dolorosa all'ipocondrio e all'epigastrio, il polso irregolare, i versamenti pleurici transudatori ripetutamente estratti, l'aritmia e la frequenza (140) hanno finito per produrre l'asistolia, la quale aggravata da una nefrite acuta nello spazio di 15 giorni ha ucciso l'infermo.

Quanto spetta all'asistolia e quanto alla insufficienza renale e all'uremia non è facile stabilirlo. Evidentemente il fatto renale si è prodotto ultimamente, poichè nella sua storia nulla ci rivela ai fatti renali antecedenti e tutto lo svolgersi del quadro sintomatico è a carico delle lesioni valvolari, mentre sotto la nostra osservazione si è svolto il quadro uremico che si è soprapposto e in parte disturbato il quadro completo dell'asistolia. Il trattamento digitalico, associato ad una eliminazione di resistenze periferiche (svuotamento di liquido nei due toraci) porta una lieve miglioria, ma dopo poco tempo si ristabilisce il quadro dell'asistolia completa e cuore embriocardico, dove la strofantina non ha nessun effetto.

***

Il 2° ed il 3° caso si offrono per un esempio di confronto molto importante, essendo il 2° (seguìto dall'autopsia) ed il 3° da un otttimo successo, con una iniezione sola di strofantina, ambedue con una stessa lesione, l'*enfisema*.

Si è da parecchi autori insistito dell'asistolia con cianosi come carattere peculiare degli enfisematici nel periodo asistolico o, se si vuole esser più esatti, degli asistolici del cuore destro (bronchiettosici, cifoscoliotici con circolazione ostacolata).

Si è insistito anche che in questi soggetti il dominio della stasi è sp - cialmente rivolto nei distretti superiori della faccia e del collo. (Nel 2° era marcatissima la cianosi degli arti superiori e della faccia in confronto delle parti inferiori del corpo) e quando vi è tempo di manifestarsi anch'egli come sintoma di stasi nei distretti superiori della cava (giugulari fino alle vene cerebrali) il delirio e il coma.

Si è notato anche negli asistolici polmonari una tensione arteriale bassa (116 Riva-Rocci nel 2°), ben inteso a condizione che gli altri organi siano sani e non vi siano complicazioni, specie a carico dei reni (nefrite cronica). Mancherebbe nei nostri due casi la bradicardia, che talora si è osservata e che si paragona alla bradicardia degli asfittici. Questa osservazione può forse essere rammentata utilmente in quanto non controindicherebbe l'uso della digitale o di farmachi analoghi (strofanto, digitalina, ecc.).

Io credo dunque che in questi due casi l'ottimo ed insperato successo dell'uno e il disastro inevitabile dell'altro siano dovuti alle condizioni generatrici di tutti gli scompensi, alla natura degli ostacoli e allo stato del cuore (debolezza cardiaca). Nell'uno l'ostacolo era di lunga durata e permanente, se si tiene conto poi che nell'enfisema di lunga durata il letto vasale polmonare è ridotto notevolmente negli effetti finali si può paragonare ad una stenosi dell'arteria polmonare. Nel 2° caso l'ipertrofia del ventricolo destro era di circa un centimetro.

Nessuna meraviglia ora che la strofantina non abbia potuto agire su un miocardio così ipertrofico e così stanco. Se si pensa poi che quel leggiero rialzo di temperatura che non raggiungeva che un 38°, fosse dovuto ad un bronchite concomitante così frequente in questi malati (non si parla di broncopneumonite non essendosi trovati affatto noduli nell'autopsia) e che la più piccola infezione caduta su un enfisematoso a cuore tale può essere ancora aggiunta come un'altra delle concause, dell'asistolia, si spiegherà anche meglio l'insuccesso terapeutico.

Non si dimentichi anche la concomitante azione di una sanguigna praticata al braccio (500 gm.). Ma la deplezione del cuore destro ed il suo normale contrasto, presuppone un altro fattore che certamente (benchè non dimostrato macroscopicamente) deve avere influito all'insuccesso, cioè lo stato della fibra muscolare cardiaca anch'essa in uno stato di non potere più reagire e contrarsi. I due vantaggi avrebbero dovuto sommarsi, essendosi contemporaneamente sottratto sangue e iniettata strofantina.

Invece brillante fu il successo nel V° con cardiopatia arteriale e insufficienza mitralica ed idrotorace bilaterale, in cui due sole iniezioni sono bastate per fare scomparire i versamenti pleurici. Dobbiamo anche qui invocare lo stato del miocardio e tenere presente quello che il Teissier svolge con gran ricchezza dottrinale per ammettere qui trattarsi di un ateromasia e non di

arterio-sclerosi con la sua miocardite cronica ipertrofica come vogliono Rigat e Juhel Renoy? Io credo che qui possa considerarsi in realtà un cuore stanco e per *surménage* e per l'età (65 anni) e per il processo ateromasico che a sua volta è divenuto causa di ipertrofia del miocardio stesso. Nessun dubbio che questo terrazziere abbia una dilatazione e ipertrofia con le stigmate di una ateromasia arteriale evidente.

L'aorta dilatata, le sigmoidee aortiche, probabilmente infiltrate da sali calcarei che determinano, quando s'abbassano il 2° tono rumoroso.

Le arterie radiali dure e dilatate. Reni e fegato sani, a differenza dell'arteriosclerosi che la scuola francese dà come fondamento di lesioni, le alterazioni parenchimali degli organi (degenerazione viscerale distrofica). E come conseguenza una sclerosi miocardica con la sua fatale e pregressiva distruzione delle fibre muscolari. Meno buono l'esito del luetico (non curato), aortico e sotto una infezione recente influenzale.

Non ci preoccupavamo certamente della lesione dell'orifizio aortico, antica certo e non suscettibile di guarigione, ma dell'insufficienza del miocardio che l'aggravava, e sotto l'azione per di più o meglio comparsa di questa insufficienza miocardica in seguito ad una infezione recente.

Ogni volta tuttavia l'iniezione di strofantina è stata seguita da notevole miglioria e in relazione della dispnea e in rapporto all'orinazione, alla pressione. L'occasione ci sfuggì per vederne l'esito finale perchè l'infermo volle uscire non rimesso nel suo stato generale.

Giunto così al termine di queste brevi osservazioni, ecco alcuni dettagli. L'iniezione di strofantina (della fabbrica Merk) nella dose di 0.001 gm. in 1 cmc. veniva iniettata nelle vene del braccio, previa stretta del 3° medio con un manicotto di Riva-Rocci insufflato con un doppio pallone, così si ha il vantaggio, appena introdotto l'ago, molto sottile, di vedere detumefare di un milligrammc subito la vena, e si inietta tutto il milligrammo. A questa introduzione, in quei casi in cui si poteva applicare lo sfigmografo, tien dietro in 3-4 minuti, come anche Kottmann aveva osservato, un cambiamento nella ampiezza del polso a cui prende parte tanto un aumento della pressione massima sistolica quanto un cadere della pressione minima diastolica. Poco più tardi — dopo 5-10 minuti — si ha anche un rallentamento del polso che si mantiene in modici confini.

La strofantina manca di ogni fenomeno secondario sgradevole; purchè l'iniezione cada bene dentro la vena, altrimenti può rimanere bruciore e dolore nella pelle veramente smanioso e doloroso per più ore. La quantità per ogni volta può essere di un miligrammo intero e si può anche ripetere nel giorno seguente senza pericolo.

Come conclusione si può dire:

1° La strofantina per via endovenosa nella quantità di 0.001 può rendere ottimi servizi nei casi di scompenso cardiaco in individui con miocardio relativamente sano in un tempo in cui nessun altro farmaco può aver tempo di agire.

2° Non giova nei casi in cui altri cardiocinetici siano stati tentati con risultati negativi.

3° La sua facilità con cui può venire impiegata deve spingere in ogni caso in cui i sintomi minacciosi di asfissia minacciano la vita di farne uso, ma un'iniezione con esito negativo o al massimo due tentate alla distanza di più ore, non deve invitare ad insistere.

4° La sua azione si manifesta, quando agisce, dopo poco tempo, sia elevando il lavoro utile del miocardio, sia sulla diuresi. In alcuni casi può manifestarsi l'utile dopo un giorno o due.

5° Dalla mia esperienza risulta che giova più facilmente nei casi in cui v' è stanchezza del cuore destro per enfisema, od altre cardiopatie in cui esso sia in special modo colpito.

IV.

CLINICA MEDICA GENERALE DI FIRENZE
diretta dal prof. GROCCO

Il ricambio materiale in un caso di morbo di Addison
in rapporto al trattamento organoterapico

per il dott. CESARE CAPEZZUOLI.

Gli studi sulle orine e sul ricambio materiale di questa forma morbosa, da quando Tommaso Addison per il primo la descrisse nel 1855 fino ad oggi, sebbene non molto numerosi, pure sono in tale quantità da permetterci di fare alcune considerazioni.

Non di rado polimia, spesso traccie di albumina. Non di rado presente e in discreta quantità l'urobilina, aumentato l'indacono.

Nunn trovò diminuzione dell'urea e della creatinina: in altri casi l'urea e nel suo valore assoluto e nei suoi rapporti coll'azoto totale, normale. Katz e Raccerglia trovarono normali i fosfati e i cloruri, il Setti diminuiti; il Rosenstirn forte diminuzione del fosforo, il Berardi lo riscontrò in due casi aumentato, come pure lo solfo totale, scarso invece nel caso del Setti.

Come vedremo particolarmente più sotto nel ricambio non troviamo come sarebbe da aspettarsi profonde modificazioni, che dinotino un'impronta caratteristica di questa malattia; o per lo meno i risultati dei varî autori non sono concordi, e a volta l'uno coll'altro in contraddizione, fatto non infrequente in forme come questa di durata assai lunga nella generalità dei casi, con facili remissioni e miglioramenti transitorî, con manifestazioni diverse nei varî periodi del male, con facili complicazioni. Si pensi inoltre che alcuni dei sintomi fondamentali possono mancare o essere di svariatissima intensità. Lervin, p. es., trovò su 561 autopsie nel 12 % dei casi l'assenza

di qualsiasi lesione delle capsule surrenali, e nel 28 % la mancanza assoluta della tinta bronzina, sia sulla cute, sia sulle mucose.

Ma non voglio entrare nell'argomento della fisiopatologia delle capsule surrenali e del simpatico, che ha pure tanta parte in questa malattia, per non allontanarmi troppo dagli scopi delle mie ricerche.

L'organoterapia, che era stata preconizzata come il rimedio specifico, non sortì effetti favorevoli; all'infuori del caso del Beclère, il solo che sembrò guarito (dopo sei anni il paziente stava sempre bene): negli altri, o la malattia rimase stazionaria nelle sue manifestazioni, o peggiorò nonostante la terapia, e talvolta rapidamente fino alla morte, o se si ebbero dei miglioramenti, questi furono transitorî, tanto da doversi domandare se nei casi speciali non si trattasse piuttosto di eventuali coincidenze, potendo essi verificarsi anche senza alcun intervento terapeutico.

Pickardt constatò un aumento del consumo albuminoideo. Senator nessun cambiamento con o senza cura. Blum in due casi alimentati con capsule suvrenali nessun cambiamento sul ricambio dell'azoto. Caporali colla cura trovò aumento di Ca e di N per le feci e per le orine: lo stesso il Pickard. Kaufmann sostiene essere tale aumento proprio del primo periodo della malattia, poi cessa fino ad aversi perfino ritensione.

Il Caporali in due periodi del ricambio avanti e dopo la cura trovò: nel primo assimilazione dell'N in ragione del 58 %, il bilancio dell'N in equilibrio: assorbimento dei grassi ridotto al 45 %: l'urea in media gr. 7.8643, l'acidò urico 0.5279. Nel secondo periodo l'assimilazione dell'azoto scendeva al 33 % con bilancio in *deficit*, quella dei grassi al 39 %, l'urea e l'acido urico diminuivano rispettivamente a gr. 6.4886 e a 0.2136, diminuita ancora l'eliminazione di solfo, Ca e P, già scarsa anche avanti quest'ultima.

Le cifre massime e minime nei due periodi complessivamente del Ca e del P, espressi in CaO e in P^2O^5 furono per il primo 0.0292-0.2005, per il secondo 0.1099-0.7571: tutto questo significa, che la malattia proseguì il suo andamento progressivo, senza niente risentire del farmaco. Il Blum riscontrò che anche con scarsa alimentazione si può avere equilibrio e con alimenti ricchi di N perfino un bilancio positivo: non gli risultò affrettata la ossidazione delle sostanze nutritive. Secondo il Blum l'assorbimento dei grassi e di N si modificherebbe a preferenza nelle forme traumatiche.

Kolisch e Freund trovarono normali N, acido urico, NH^3. Leva valori più bassi per l'acido urico e la creatinina.

Volbracht riferisce sopra una ritensione di Ca e di Mg, parallela a ritensione di N; nello stesso tempo era aumentata l'eliminazione di P^2O^5.

Kaufmann, Brombelli, Noel, Segale trovarono oscillante il rapporto fra l'N ureico e il totale fra 70 e 72 %.

Il Mariani, sperimentando sugli animali, vide scendere tale rapporto coll'estrazione di una capsula da 80 a 68 % per salire in seguito a 72; colla

estrazione della seconda capsula il rapporto scese ancora a 52-48 % fino alla morte.

Il Segale ha pure trovato tale rapporto del 50 %.

Avanzino, nell'urina, colla somministrazione di capsula fresca di vitello, ottenne un miglioramento delle condizioni generali, cessazione dei disturbi gastroenterici, il peso del corpo aumentato da 41.800 a 43, la quantità delle orine da 1000 a 2000: cessata la cura, un rapido riaggravarsi dei sintomi condusse il paziente alla morte in pochi giorni.

Marchetti e Stefanelli, studiando il ricambio materiale in un caso di morbo di Addison, vennero alle seguenti conclusioni:

1. L'urina non presentò mai elementi anormali.

2. Per ottenere l'equilibrio del bilancio organico fu sufficiente un'alimentazione scarsissima, povera di azoto, contenente un numero di calorie di gran lunga inferiore a quello di cui ha bisogno un individuo sano, avente la stessa età e lo stesso peso corporeo.

3. L'intensità dei processi ossidativi fu notevolmente ridotta; a tal fatto principalmente deve riferirsi la facilità con cui il nostro e in genere tali malati entrano in equilibrio di ricambio.

Tale fatto non era nuovo; anche Kolisch e Pichler avevano riscontrato una decisa tendenza all'assimilazione degli albuminoidi: e il Setti e successivamente il Caporali trovarono pure perfetto equilibrio con alimentazione inferiore al *minimum*, col quale tale equilibrio è possibile; il Caporali, alla pari del Marchetti e dello Stefanelli, spiega questo fatto con una concomitante diminuzione di processi ossidativi: il Caporali inoltre coll'estratto capsulare trovò aumentata l'eliminazione dell'azoto per le orine e per le feci (maggiore distruzione dell'albumina del corpo) e aumentato il rapporto fra S neutro e totale (parallela diminuzione dei processi ossidativi).

Altri reperti sulle orine più vari e meno importanti non sono mancati. Il Thudicum trovava nelle orine un pigmento speciale, che disse uronulanina: Gerhardt e Reichardt traccie di acido taurocolico e abbondanza di acidi grassi: anche Locher un aumento dell'acido taurocolico. Nothnagel in un addisoniano comatoso forte acetonuria. Marino-Zucco e Dutto presenza di neurina negli ultimi 12 giorni di vita, Zaniboni peptonuria. Nunn in un caso uroematoporfirina. Ewald una nuova base amminica.

Il paziente, sul quale per consiglio del prof. Grocco ho condotto delle ricerche sul ricambio materiale prima e dopo l'organoterapia, fu colto dalla malattia pochi mesi avanti, come appare più sotto dalla storia clinica riportata: ci troviamo quindi in una forma iniziale e a rapido decorso, essendo attualmente la sintomatologia largamente esplicata.

Fu fatto un primo periodo di ricambio di sei giorni senza medicamento alcuno; si tentò poi la somministrazione di un estratto glicerico di capsule surrenali di bove, sembrandoci questo il metodo migliore perchè nessun pre-

parato può, come questo, contenere tutti i principî attivi non solo ma poco o punto modificati, considerata la semplicità della preparazione. Però il paziente, che già aveva avversione per le carni in genere, non potè prendere il detto preparato, che non ostante i più svariati correttivi provocava facilmente nausea e vomito.

Si ricorse allora a dei tabloidi di surrenina, somministrandone due al giorno, tolti i primi in cui ne fu somministrato uno solo. La pressione del sangue non subì sotto l'azione della cura speciali modificazioni, oscillando irregolarmente anche durante la stessa giornata fra 85 e 100 mm. Hg., avendosi in generale per la sera un'elevazione un po' maggiore che al mattino.

Nel periodo in cui fu fatta la cura si ebbe qualche rialzo repentino di temperatura con un massimo qualche rara volta di 38° e comparsa di rantoli crepitanti qua e là raggruppati all'apice destro.

Per il resto clinicamente niente di cambiato: non ostante la cura sembra che la malattia faccia il suo corso regolare.

L... A... del fu Luigi, di anni 54, di Firenze, fornaio, ammogliato con prole. Entra in Clinica il 30 aprile 1908.

Precedenti ereditarî. — Niente di speciale nel gentilizio, esclusa la tubercolosi sia in via ascendente che collaterale.

Precedenti personali. — Fino al 1897 godette sempre buona salute, non ebbe mai malattie veneree: a 25 anni si unì in matrimonio con donna sana e robusta, da cui ebbe 9 figli e di questi 2 morirono in tenera età: gli altri godono buona salute.

Nella primavera del 1897 fu colto da dolori articolari di modica intensità: le articolazioni non erano tumefatte, nè, a detta del paziente, si ebbero mai rialzi termici. In seguito a cure praticategli migliorò dei dolori, ma si manifestò un senso di fiacchezza, più accentuato agli arti inferiori, che a poco a poco aumentò tanto da obbligare il paziente al letto; non lesioni della sensibilità, non spasmi.

Frattanto comparvero sintomi di carie vertebrale a carico delle ultime vertebre cervicali e prime dorsali.

Con un apparecchio immobilizzante cessarono i dolori, ma residuò una posizione viziata del collo.

In seguito a numerose applicazioni elettriche cessò quasi del tutto il senso di spossatezza, diminuì notevolmente la paresi, tanto da poter ricominciare a camminare discretamente. In questo tempo non si ebbero disturbi a carico degli sfinteri, non fenomeni spastici, nè convulsivi: la paresi degli arti superiori fu sempre limitatissima. Tornato a casa dopo circa 2 mesi fu ripreso da senso di stanchezza e di debolezza alle gambe e dovette di nuovo tornare all'ospedale, ove fu degente per 22 mesi. Furono ripetute le applicazioni elettriche, ne ebbe grande giovamento, sicchè potè riprendere le consuetudini di una volta, senza molestia alcuna.

In questi ultimi tempi andò soggetto a molti patemi d'animo, l'ultimo dei quali, il più forte, risale a circa 5 mesi or sono.

Anamnesi prossima. Da due mesi notò la comparsa e l'accentuarsi progressivo di uno stato di fiacchezza generale, accompagnata da notevole deperimento (è diminuito di circa 15 kg.).

La stipsi, che già lo molestava per l'avanti, si fece più insistente, più

intensa, sicchè per evacuare era costretto a ricorrere a purganti, anche energici. Del resto l'appetito discreto, il sonno tranquillo, non cefalea, non dolori: solo nella notte frequenti sussulti e scosse muscolari delle coscie e delle gambe. Ma il fatto più saliente fu la comparsa di una pigmentazione bruna alla faccia, agli avambracci, alla superficie dorsale delle mani, ai genitali, alle mucose, che andò sempre più accentuandosi, pure attraverso periodi di sosta e di lievi remissioni.

Stato presente. — Lo stato di nutrizione è scadente: il pannicolo adiposo scarso, le masse muscolari flaccide. La cute della faccia, delle mani, degli avambracci, dei genitali, in parte delle estremità inferiori, ha assunto una tinta bronzina.

Nella faccia tale tinta interessa sopratutto le regioni orbitarie e sopraciliari, e ne sono pure colpiti i padiglioni delle orecchie, il collo fino alla sua base, donde degradando va poco a poco a scomparire: nel tronco lungo la linea alba, nella natica sinistra, in corrispondenza della spina iliaca anterosuperiore.

Le areole mammarie, il pene, lo scroto ed il perineo sono maggiormente colpiti.

La regione estensoria del gomito, l'esterna dell'avambraccio, la dorsale delle mani, le pliche cutanee del palmo della mano sono bilateralmente interessate: anche le unghie presentano simile alterazione, specie del dito medio a destra, e dell'anulare a sinistra. Riguardo alle estremità inferiori, piccole zone di pigmentazione si notano sulla regione interna e dorsale delle dita e nelle unghie bilateralmente. Non macchie di leucodermia. Dovunque poi sono qua e là sparse irregolarmente piccole punteggiature di pigmentazione.

Delle mucose sono colpite: la congiuntiva palpebrale, quella delle labbra, delle guancie, delle gengive, della retrobocca, della superficie superiore della lingua, del ghiande, della superficie interna del prepuzio all'intorno del frenulo, quella anale.

Esami locali. Facile la vertigine, non cefalea.

Occhi. Nistagmo sotto lo sforzo. La pupilla destra è un po' più ristretta della sinistra: riflessi pupillari normali a sinistra, un po' torpidi a destra: quelli congiuntivali e corneali vivaci.

Fondo dell'occhio normale O. O

Bocca, niente di speciale. Riflesso faringeo vivace.

Il collo è piegato all'innanzi, facendo col tronco un angolo ottuso.

In corrispondenza della prima vertebra dorsale si nota una sporgenza della grossezza di un uovo di piccione, e subito al disotto una discreta infossatura. I movimenti sia attivi che passivi di estensione sono impossibili, assai limitati quelli di lateralità.

Non si palpano ghiandole ingorgate.

Apparato respiratorio e circolatorio normali.

Niente a carico dell'addome. Alvo stiptico.

Rachide. Indolenti le apofisi spinose e i punti di uscita dei nervi spinali.

Arti superiori. Senso di debolezza, facile stancabilità.

Dinamometro. D. 15. S. 20. Facile raffreddamento delle estremità, accompagnato da lieve cianosi e da formicolii.

La misurazione non presenta differenze sensibili fra i due lati.

Nessun fatto obiettivo degno di nota. Reazione miastenica positiva.

Arti inferiori. Senso di debolezza e facile stancabilità.

La misurazione non dà differenze apprezzabili.

I muscoli, flaccidi allo stato di riposo, si irrigidiscono facilmente sotto i movimenti, e quando questi siano spesso ripetuti o nel cambiamento rapido

e improvviso di posizione sono visibili scosse e sussulti dei muscoli della regione anteriore ed interna delle coscie, che talvolta si convertono in una vera e propria trepidazione.

I riflessi rotulei sono torpidi. Nient'altro di speciale.

La deambulazione è lenta, ma senza caratteri degni di nota.

Assente il Römberg. Sensibilità integre.

Nelle orine solo un lievissimo inalbamento: nessun elemento patologico nel sedimento.

Sangue Hb. 105 : 100, g. r. 5,040,000, g. b. 9750, r. gl. 1.04, r. 1:516. Pol. neutr. 60 %. Pol. eos. 4 %. Mon. gr. e medi 12 %, linfociti 24 %.

Cutireazione (Koch) positiva.

Decorso. — Durante la degenza in Clinica le condizioni generali si sono mantenute pressochè immutate. Talvolta lievi rialzi termici vespertini, che solo una sera raggiunsero i 38°, in corrispondenza colla comparsa di rantoli fissi, secchi all'apice destro (fossa sopraspinosa). La stipsi sempre ostinatissima. Due o tre volte ebbe nausee e conati di vomito. La pigmentazione della cute e delle mucose non subì modificazioni sensibili.

La pressione arteriosa oscillò irregolarmente fra 85 e 100 mm. Hg. Furono somministrati giornalmente 2 tabloidi di surrenina. Parte volontariamente il 18 giugno 1908.

In ambedue i periodi di ricambio furono fatte le identiche determinazioni, vale a dire: nelle orine i varî gruppi dell'azoto e dello solfo, il fosforo totale, l'acido urico, l'ammoniaca: nelle feci l'azoto, il fosforo, il grasso: queste stesse sostanze furono determinate sul decimo degli alimenti.

L'alimentazione non fu per i vari giorni di osservazione molto uniforme come si può facilmente vedere dalle tavole annesse: ciò deve attribuirsi alle precarie condizioni dell'apparato digirente del malato.

Il bilancio è in perdita notevole per l'azoto, discreto per il fosforo, sebbene l'ingestione dell'una e dell'altra sostanza fosse presso a poco nei limiti normali.

L'assorbimento dei grassi scarso: solo in parte ciò è spiegabile col fatto che l'introduzione di essi è ridotta giornalmente appena a 24 grammi. Un po' diminuito l'assorbimento dell'azoto rispetto alla norma. Per il fosforo noi abbiamo per le feci la perdita enorme del 76.94%; tale fatto probabilmente non può essere del tutto messo in rapporto con la deficenza dell'assorbimento, sapendo che il fosforo, specialmente se sotto forma di fosfato di calcio, può eliminarsi oltre che per le orine, anche per l'epitelio intestinale, talvolta in proporzioni non disprezzabili.

Comunque sia, resta sempre il fatto di una eliminazione scarsissima di fosforo per le orine (quantità che non arriva giornalmente al grammo).

Riguardo ai gruppi dell'azoto noi troviamo che l'ureico è disceso rispetto al totale a 65.96 %, e lo solfo neutro ha raggiunto la cifra di circa 30 %: ciò che ci fa concludere per una diminuzione dei processi ossidativi. L'azoto ammidico un poco superiore alla media normale.

Scarsi l'acido urico e l'ammoniaca. Gli eteri solforici nei limiti normali.

Morbo di Addison — Quadro generale.

1° periodo d'osservazione.

Data	Entrata			Uscita									Assorbimento			Bilancio	
				Orine						Feci							
	N in gr.	P^2O^5 in gr.	Grassi in gr.	Quantità	Densità	Reazione	N totale	P^2O^5 totale	S totale	N in gr.	P^2O^5 in gr.	Grassi in gr	N in gr.	P^2O^5 in gr.	Grassi in gr.	N in gr.	P^2O^5 in gr.
11 maggio 1908	10.72	1.793	7.80	1860	1011	acida	16.145	1.599	0.9195	1.894	1.226	2.970	21.846	1.591	21.820	— 6.859	+ 0.125
12 maggio 1908	15.02	2.024	16.99	2100	1011	acida	14.560	0.5016	1.1245								
13 maggio 1908	10.735	2.772	42.84	2000	1010	acida	13.38	1.620	0.7142	3.500	4.726	15.30	23.205	0.166	53.640	— 3.107	— 2.428
14 maggio 1908	15.970	2.120	26.10	1600	1012	acida	12.992	0.980	0.7030								
15 maggio 1908	11.612	2.134	21.60	2550	1011	acida	13.690	0.255 (?)	0.9555	2.766	3.956	14.08	19.546	0.217	33.91	— 3.092	— 0.708
16 maggio 1908	10.700	2.039	26.39	1500	1012	deb. acida	8.908	0.0909 (?)	0.5410								
Totale . . .	**74.757**	**12.882**	**141.72**						Totale...	**8.160**	**9.908**	**32.35**	**64.597**	**1.974**	**109.370**	**— 13.118**	**— 3.011**
Medie giornaliere .	12.459	2.147	23.62						Medie giornaliere ..	1.36	1.651	5.39	10.766	0.329	18.225	— 2.186	— 0.502

Assorbimento - perdita % { dei grassi = 22.82; di N = 19.15; di P^2O^5 = 76.94 }

Peso del corpo { 11 maggio 1908 — Kg. 62.500. ; 16 maggio 1908 — Kg. 62.100. }

Morbo di Addison — Quadro delle orine.
1° periodo di osservazione.

Data	Quantità	N totale	N ureico	N non precipitabile	N legato agli amidoacidi	S totale	S neutro	S preformato	S accoppiato	Acido urico	NH^3 preformato
11 maggio 1908 . .	1,860	16.145	11.036	12.500	1.464	0.9195	0.2893	0.5485	0.0817	0.3670	0.443
12 maggio 1908 . .	2,100	14.560	9.504	10.584	1.080	1.1246	0.2161	0.8220	0.0865	0.2446	0.397
13 maggio 1908 . .	2,000	13.380	9.800	11.200	0.400	0.7142	0.1648	0.4670	0.0824	0.3977	0.425
14 maggio 1908 . .	1,600	12.992	7.774	9.408	1.634	0.7030	0.2656	0.3935	0.0439	0.4340	0.299
15 maggio 1908 . .	2,550	13.690	9.610	11.060	1.450	0.9555	0.3994	0.5067	0.0494	0.6554	0.382
16 maggio 1908 . .	1,010	8.908	4.835	5.938	1.103	0.5410	0.1287	0.3656	0.0467	0.2323	0,223
Totale . . .	**11,120**	**79.675**	**52.559**	**60.690**	**7.131**	**4.9578**	**1.4639**	**3.1033**	**0 3906**	**2.3310**	**2.169**
Media giornaliera .	1,853	13.279	8.759	10.115	1.188	0.8263	0.2440	0.5172	0.0651	0.3885	0.362

N ammidico : totale : : 8.94 : 100
N ureico : totale : : 65.96 : 100
S neutro : totale : : 29.52 : 100

Morbo di ***Addison*** *— Quadro generale.*

2° periodo d'osservazione.

Data	Entrata			Uscita									Assorbimento			Bilancio	
				Orine						Feci							
	N in gr.	P^2O^5 in gr.	Grassi in gr.	Quantità	Densità	Reazione	N totale	P^2O^5 totale	S totale	N in gr.	P^2O^5 in gr.	Grassi in gr.	N in gr.	P^2O^5 in gr.	Grassi in gr.	N in gr.	P^2O^5 in gr.
13 giugno 1808	12.200	2.665	36.61	1360	1011	acida	7.697	0.6392	0.5603	3.78	4.103	6.93	20.357	1.612	51.92	+0.850	+0.3043
14 giugno 1908	11.935	3.05	22.24	1900	1011	acida	11.810	0.6685	0.5254								
15 giugno 1908	11.500	2.40	17.20	1500	1010	deb. acida	9.660	0.298	0.7215	..	..	..	..	..	..	..	..
16 giugno 1908	8.17	1.720	22.59	1800	1010	neutra	11.138	0.2148	0.9134	4.284	6.358	14 —	24.256	0.317	62.38	— 4.602	— 0.6948
17 giugno 1908	8.87	1.555	36.59	1200	1012	neutra	8.064	0.388	0.6098	..	..	..	..	..	..	..	..
Totale . . .	**52.675**	**11.390**	**135.23**						Totale...	**8.064**	**10.461**	**20.93**	**44.613**	**1.929**	**114.30**	**— 3.752**	**— 0.3905**
Medie giornaliere .	10.535	2.278	27.046						Medie giornaliere ..	1.6128	2.092	4.226	8.9226	0.386	22.86	— 0.7504	— 0.0781

Assorbimento — perdita % { dei grassi = **15.64** ; di N = **15.31** ; di P^2O^5 = **91.83** }

Peso del corpo { 13 giugno 1908 — Kg. 59.500 ; 17 giugno 1908 — Kg. 58.800 }

Morbo di Addison — Quadro delle orine.
2° periodo di osservazione.

Data	Quantità	N totale	N ureico	N non precipitabile	N legato agli amidoacidi	S totale	S neutro	S preformato	S accoppiato	Acido urico	NH^3
13 giugno 1908 . .	1360	7.697	5.340	6.283	0.943	0.5603	0.1643	0.3948	0.0212	0.2133	0.2774
14 giugno 1908 . .	1900	11.81	8.512	9.060	0.548	0.5254	0 0998	0.4152	0.0104	0.6240	0.3250
15 giugno 1908 . .	1500	9.66	6.300	7.770	1.470	0.7215	0.2705	0.4135	0.0375	0.5360	0.5227
16 giugno 1908 . .	1800	11.138	7.920	9.720	1.800	0.9134	0.3412	0.5207	0.0515	0.6202	0.8980
17 gingno 1908 . .	1200	8.064	6.120	7.128	1.008	0.6098	0.1802	0.3538	0.0758	0.9213	0.7540
Totale . . .	**7760**	**48.439**	**34.192**	**39.961**	**5.769**	**3.3304**	**1.0560**	**2.0780**	**0.1964**	**2.9148**	**2.7771**
Medie giornaliere .	1552	9.888	6.838	7.992	1.154	0.6661	0.2112	0 4156	0.0393	0.5829	0.5554

N ammidico : totale : : 11.67 : 100
N ureico : totale : : 69.96 : 100
S neutro : totale : : 31.70 : 100

Anche nel secondo periodo di osservazione il bilancio è negativo per l'azoto e per il fosforo, ma in proporzioni minori; così pure migliore l'assorbimento dei grassi sebbene la loro introduzione giornaliera di poco differisse da quella dell'altro periodo. La diuresi è diminuita.

Lo stesso fatto già notato per il fosforo qui si ripete in proporzioni ancora più forti, avendosi per le feci la perdita del 91.83 % e riducendosi la eliminazione giornaliera per le orine al disotto del mezzo grammo; e questi dati non cambiarono per quanto per maggiore nostra tranquillità ripetessimo più volte e con diversi metodi le determinazioni.

La percentuale dello zolfo neutro non ha subìto oscillazioni molto apprezzabili, mentre l'azoto ureico è salito a circa il 70 %; leggero aumento dell'azoto ammidico di circa il 2 %: diminuita la quantità degli eteri solforici, aumentata d'altra parte quella dell'ammoniaca e dell'acido urico che oscillano entro i limiti normali.

Quindi da questo caso risulta:

1° L'orina non presenta di elementi anormali altro che un lieve inalbamento mai accompagnato da reperti patologici nel sedimento;

2° Vi fu senza dubbio una diminuzione dei processi ossidativi;

3° Il ricambio del fosforo e dell'azoto in perdita non indifferente;

4° Dopo la cura, pur avendosi presso a poco lo stesso tipo d'alimentazione, il bilancio apparve meno in perdita, i processi ossidativi leggermente aumentati o per lo meno stazionari: il peso del corpo, nonostante il trattamento, diminuì lentamente, ma gradualmente, dal giorno d'ingresso fino alla sua uscita dalla Clinica.

Credo opportuno aggiungere che il paziente tornato a casa volontariamente ha continuato l'opoterapia come nella Clinica, facendo in più iniezioni ricostituenti: avendolo più volte rivisto non v'ha alcun dubbio che pur attraverso periodi transitori di sosta e di miglioramento la malattia segua il suo corso fatale.

Anche questo caso dimostra una volta di più che l'organoterapia ha in tale forma morbosa un'efficacia molto problematica o per lo meno, se momentaneamente può dare qualche utile, non rappresenta certo la cura radicale, la cura specifica.

Nella bibliografia mi sono attenuto ai lavori più recenti e che riguardavano il ricambio materiale o la parte clinica del morbo di Addison.

BIBLIOGRAFIA.

ALARIA e VARANINI. *Ricerche sul ricambio materiale in un caso di morbo di Addison curato coll'opoterapia renale.* Cl. Med. It., 1902, n. 1.

ANDERSEN. *To tiefaelde of Morbus Addison's* (Norsk. Mag for laegerid, 1906, n. 37).

AVANZINO. *Organoterapia nel morbo di Addison.* Atti della Società italiana di medicina interna, p. 338, 1906.

BENDITE E. *Intermittende Polyurie bei Addison'schen Krankheit.* Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 82, Heft 1 u. 2.

BITTORF ALEXANDER. *Die Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addison's.* Klinische- und anatomische Untersuchungen. Jena, Fischer, 1908, 166 Seiten.

BOWMANN R. *Ein Fall von Morbus Addison's infolge entzündlich hyperplastischer Wucherung bei der Nebennieren auf traumatische Grundlage.* Deutsches Arch. für klin. Medizin, Bd. 86, Heft 6, S. 593, 1906.

BOSSI L. M. *Nebennieren und Osteomalacia.* Zentralblatt für Gynäk., 1907, n. 6.

BRUNO J. *Ueber Morbus Addisoni.* Münch. med. Wochenschr., 1902, n. 4.

CANTINEAU. *Cinq cas de maladie d'Addison.* Journ. méd. de Bruxelles, 1906, n. 20.

CAPORALI. *Il ricambio materiale e l'apoterapia nel morbo di Addison.* (Nuova Riv. clinico-terapeutica, 1898, n. 2.

DEEKS W. E. *Addison's disease cured by suprarenal extract.* Montreal. Med. Journal, 1902, n. 7.

GOLUBININ. *Ein Fall von therapeutischen Anwendung der Röntgenstrahlen bei Morbus Addison's.* Therapie der Gegenwart, 1905, n. 5.

GRAWITZ. *Ueber Heilung des Morbus Addison's nebst Bemerkungen über die Pathogenese dieser Krankheit.* Deutsch. med. Wochenschrift, 1907, n. 27.

ID. *Ein geheilten Fall von Addison'scher Krankheit.* Verein für innere Medizin, Sitzung vom 6. Mai 1907.

GRUMBAUM. *La diagnosi del morbo di Addison.* Società medico-chirurgica di Londra, 23, aprile 1907.

GULBENK. *Deux cas de maladie d'Addison traités avec succès par l'adrénaline.* Bull. gen. de therap., 1905, juli 23.

HIRTZ. *Traitement de la maladie d'Addison par les injections de capsules surrénales.* Bull. gén. de thérapeutique, 1902, giugno 30.

MARCHETTI e STEFANELLI. *Alcune ricerche sul ricambio materiale in un caso di morbo di Addison.* Società Tipografica Fiorentina, 1901.

MARIANI. *Ricerche sperimentali sulla funzione delle capsule surrenali.* Clinica Medica Italiana, 1906, p. 594.

MARINO-ZUCCO e V. DUTTO. *Ricerche chimiche sul morbo di Addison.* Boll. della R. Acc. di med. in Roma, f. 4-5, 1891.

MURRI. *Morbo di Addison e sindrome lombare.* Tommasi, 17-18, 1906.

PANSINI e BENENATI. *Di un caso di morbo di Addison con reviviscenza del timo e ipertrofia della tiroide e della pituitaria.* Policlinico, aprile-maggio 1902.

PFÖRRINGER. *Zur Entstehung des Hautpigments bei Morbus Addison's.* Zentralblatt für allgem. Pathol. und pathol. Anat., Bd. 11, n. 1.

SETTI. *Alcune ricerche sul ricambio materiale in un caso di morbo di Addison.* R. Veneta di scienze mediche, f. 4, 1897.

STEINHAUS. *Ein Fall Morbus Addison's.* Wiener med. Wochenschrift, 1902, n. 50.

STURSBERG. *Contribution à la connaissance de la maladie d'Addison.* Allgem. med. Zentralzeitung, n. 20, 28 maggio 1907.

ID. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Addisonskrankheit.* Münchener med. Wochenschrift, 1907, n. 161.

ID. *Contributo alla sintomatologia del morbo di Addison.* The British. med. Journal, 2416, 20 aprile 1907.

LUPINO. *La malattia di Addison.* Ricerche chimiche e considerazioni cliniche. Il Morgagni. parte I, n. 3, 1893.

TIBBLES W. *Ueber Addison'scher Krankheit.* Brith. med. Journ., 1903, 30 December.

VERGER et CÀRLES. *Syndrome Addisonsien chez un artério-scléreux par surrénite interstitielle.* Journ. de méd. de Bordeaux, 1906, n. 7.

VERNESEN D. *Ein Fall von Morbus Addison's* forme fruste *behandelt durch suprarenale Opotherapie.* Spitalul, 1904, n. 15-16.

WITEL J. *Zur pathologischer Anatomie der Addisonischenkrankheit.* Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. 24, Heft 7.

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. POZZI, *resp.*

(48)

Anno XVI. Roma, luglio 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Ulteriore contributo alla ematologia del morbo di Flaiani Basedow

per il dott. PUBLIO CIUFFINI, assistente.

In uno studio precedente sulle alterazioni istologiche del sangue nella malattia di Flaiani-Basedow esposi i risultati delle mie ricerche compiute su sei individui affetti dalla speciale forma morbosa. Fin da allora, notando come la modificazione della formula ematologica si ripetesse costantemente, e sempre cogli stessi caratteri anche nelle forme incipienti, rilevai il valore che essa poteva avere per la diagnosi nei casi dubbi. Messa poi a raffronto con i risultati di ricerche compiute nel sangue di pazienti affetti da malattie, nelle quali si può avere una certa somiglianza di reperti, notai come esistono sempre dei dati, che il più delle volte permettono una netta distinzione, rendono possibile un giudizio sicuro.

Dopo la mia breve nota comparvero una serie di studi, alcuni dei quali compiuti in un numero grandissimo di malati, i quali confermarono essenzialmente i miei risultati, ed alcuni anche illustrarono varie quistioni contribuendo non poco alla interpretazione del fenomeno. Ma prima di parlare di questi, riassumerò brevemente quanto mi credetti autorizzato a ritenere in base alle mie ricerche rese note nei primi mesi del 1906.

1° Nel gozzo esoftalmico l'emoglobina è sempre al disotto della quantità fisiologica, ma la sua diminuzione non raggiunge quel grado che riscontrasi nella cloroanemia o nell'anemia sintomatica di affezioni parassitarie.

2° Le emazie durante il parossismo, o a breve distanza dal medesimo, sono notevolmente aumentate; negli intervalli, o nel periodo di miglioramento, sono o normali, o al disotto della norma. Il valore globulare quindi è sempre notevolmente diminuito, sino al punto che in certi casi di poco supera la metà della media fisiologica.

3° La quantità dei leucociti è sempre al disotto della norma, in grado più o meno notevole, di guisa che il rapporto quasi sempre è molto elevato, fino ad aver potuto in un caso raggiungere la proporzione di 1: 1753.

4° I leucociti polinucleati sono sempre diminuiti e la loro diminuzione raggiunge in certi casi un grado tale, da aversi una inversione del rapporto fisiologico; i mononucleati quindi presentano costantemente un aumento più o meno considerevole, ma sempre molto bene rilevabile ed appariscente.

5° La diminuzione dei leucociti polinucleati è tutta a carico dei neutrofili, i quali, sempre al disotto della media fisiologica, in certi casi, molto frequenti invero, di poco superano la metà della quantità, in cui si trovano normalmente.

6° Nulla può affermarsi dei polinucleati eosinofili, che si contengono entro limiti fisiologici, e così pure dei polinucleati basofili o mastzellen di Ehrlich, le quali o mancano del tutto, o, come i primi, non sorpassano la norma.

7° I mononucleati grandi e medi sono sempre molto considerevolmente aumentati, e l'aumento maggiore ora è degli uni ora è degli altri, sempre però in maniera costante nello stesso individuo. Però è più frequente nelle forme medie, giacchè io in un sol caso potei constatare l'aumento delle grandi eccellere su quello delle medie.

8 I linfociti si mantengono più spesso entro i limiti fisiologici: quando però l'aumento delle forme mononucleate è molto cospicuo, anche i linfociti vi partecipano, per quanto in grado assai minore dei medi e dei grandi mononucleati.

9° Le forme di passaggio, come già dissi per i leucociti eosinofili e basofili, non presentano variazioni apprezzabili dalla quantità, in cui soglionsi normalmente riscontrare.

Il Da Costa, che aveva avuto l'opportunità di studiare alcuni casi di malattia di Flaiani, aveva scritto che in essa non esistono cambiamenti speciali nell'emoglobina e negli eritrociti e che in certi casi, caratterizzati da eccessiva diaforesi, emesi, diarrea, la concentrazione prodotta in questo modo è più o meno sufficiente per oscurare il vero grado dell'anemia, che coesiste. Aggiungeva inoltre che i leucociti non sono aumentati di numero e

che una relativa linfocitosi è un cambiamento comune, congiunta spesso con un moderato aumento della percentuale degli eosinofili. Fu però dal 1907 che videro la luce parecchi studi riguardanti la formula ematologica nella malattia di Flaiani. Così il Caro una prima volta rese noto un caso di tale affezione, associata coi sintomi di pseudoleucemia, in un uomo di 38 anni, nel quale, oltre una insignificante leucocitosi e nessuna anormalità nei globuli rossi, rinvenne un aumento relativo considerevole dei mononucleati per rispetto ai polinucleati; 5457 contro 3864. Si sarebbe quindi anche in questo caso notato un fatto sul quale io aveva insistito, sull' aumento cioè così notevole delle forme mononucleate da superare la cifra delle polinucleate, come era accaduto in due dei sei casi da me studiati precedentemente.

Nel 1908 appaiono altri studi sull'argomento, alcuni dei quali, come già dissi, notevolmente ricchi di osservazioni cliniche. Nel Congresso della Società tedesca di chirurgia in Berlino, tenuto nell'aprile del decorso anno, il Kocher in base ad esami fatti su 106 pazienti di gozzo esoftalmico, fece notare che in questa malattia si osserva costantemente una notevole diminuzione di globuli bianchi; la diminuzione colpisce in modo speciale i polinucleati neutrofili, mentre i linfociti sono di regola aumentati. In seguito alla strumectomia per per lo più si manifesta, dopo un certo tempo, un rapporto inverso a quello riferito. Anche per Kocher tale reperto, che si manifesta assai presto, è molto importante, perchè può essere utilizzato per una diagnosi precoce di questa forma morbosa.

Agli stessi risultati pervenne il Caro, studiando un certo numero di malati con sintomi di morbo di Basedow e cioè: forte riduzione di leucociti polinucleati e a spese di questi un forte aumento dei corpuscoli mononucleati (linfociti insieme con grandi cellule mononucleate). Aggiunge poi che nel numero complessivo dei corpuscoli bianchi mononucleati prevalgono i linfociti piccoli, e che l'aumento dei mononucleati si trova, sia pure in non così alto grado, nelle forme fruste di morbo di Basedow, nel qual caso può essere utilizzato per la diagnosi; in queste forme prevale l'aumento dei grandi leucociti mononucleari, ed è meno evidente quello dei piccoli linfociti. In un caso clinicamente guarito di malattia di Basedow, che in principio aveva le note caratteristiche, Caro vide la costituzione del sangue avvicinarsi alla norma: dopo la resezione della tiroide, in un caso si ebbe leggero miglioramento nel reperto del sangue; in un altro caso non si vide alcun miglioramento: nell'uno e nell'altro piccola riduzione del numero dei grandi leucociti mononucleati. Per stabilire poi quanto i reperti ematologici dipendano da sostanze della tiroide, il Caro somministrò ad individui non sospetti nè di gozzo esoftalmico, nè di tiroidismo, tavolette di tiroidi: in tal caso senza eccezioni osservò un aumento del numero complessivo dei corpuscoli bianchi mononucleati

e precisamente a spese dei leucociti polinucleati. In principio gli parve che aumentasse di più il numero dei grandi mononucleati.

Il Di Giovine portò un valido contributo allo studio della speciale modificazione della formula ematologica, che egli studiò in quattro casi di malattia di Flaiani: cercò inoltre di interpretare il fenomeno, di stabilire quale fosse il vero significato della alterazione del sangue.

Anche egli constatò una diminuzione del tasso emoglobinico, con riduzione del valore globulare, una diminuzione di leucociti, con una quantità pressochè normale di globuli rossi. Notò inoltre come la diminuzione dei leucociti è a carico principalmente dei polinucleari neutrofili, mentre i mononucleati sono aumentati, in ispecie i linfociti: si avrebbe anche una certa diminuzione di eosinofili. Per l'A. l'alterazione ematologica è in rapporto col gozzo, di modo che essa manca quando nel quadro sintomatico di quest'affezione manca il tumore tiroideo. Il Di Giovine ritiene che la leucopenia sia in rapporto con la diminuita attività leucopoietica del midollo osseo, prodotta probabilmente dall'azione inibitrice di speciali prodotti del ricambio non neutralizzati dalla tiroide, perturbata nella sua funzione protettiva. Tale alterazione ematologica, che anche per l'A. costituisce un prezioso mezzo diagnostico non solo nelle forme fruste, ma sopratutto nelle forme iniziali, non è nè grave, nè permanente, perdurando essa fino a che perdura la causa che la sostiene.

Il Carpi in casi di gozzo semplice e di tumori della tiroide riferì alcuni reperti, i quali presentano una certa somiglianza con quelli riscontrati nella malattia di Flaiani e cioè: accanto ad una quantità di emoglobina normale o subnormale e ad una riduzione del tasso citometrico più o meno notevole esiste ordinariamente una leucopenia ed una formula leucocitaria a tipo mononucleare (con linfocitosi) e con lieve eosinofilia.

L'A. quindi vorrebbe assegnare a questo reperto ematologico soltanto il valore di un sintoma assai precoce, di un sintoma premonitore del tiroidismo.

Ho ripreso adunque lo studio della quistione non perchè a ciò m'inducesse la discordanza delle opinioni, le quali possono dirsi quasi del tutto concordi, ma perchè, avendo compiuto, dopo le prime, nuove ricerche in pazienti affetti di malattia di Flaiani, mi parve cosa non del tutto inutile il confermare, l'illustrare meglio un fatto al quale dai più si attribuisce una importanza diagnostica. Le ricerche recenti da me compiute nei basedoviani ebbero oltre l'intendimento di precisare meglio alcuni punti sui quali esistono tutt'ora lievi divergenze, anche quello di constatare quali modificazioni si producano nei reperti ematologici tipici dopo la strumectomia.

Volli da ultimo studiare quali alterazioni si determinino in individui sani, o lievemente anemici, dopo la somministrazione di preparati tiroidei.

Ho praticato la prima serie delle mie ricerche sopra 11 pazienti, i quali presentavano le note cliniche caratteristiche della malattia di Flaiani. Esporrò brevemente i risultati ottenuti in ciascuno dallo studio della formula ematologica, facendo precedere di alcuni, più interessanti, un breve riassunto della storia clinica:

I Caso. — C... E..., di anni 19, di Roma.

Nulla di notevole nel gentilizio. E' stata sempre bene fino ad un anno fa, in cui cominciò ad avvertire un dolore all'epigastrio, continuo, con esacerbazioni dopo i pasti, e spesso vomito.

Viene ora all'Ospedale perchè il dolore all'epigastrio si è fatto più intenso, è comparsa notevole debolezza generale, si è dimagrita; ha sudori abbondanti, non diarrea. Da parecchi anni si è accorta della tumefazione della tiroide, non può però precisare l'epoca della sua comparsa: questa è rimasta sempre stazionaria, anche durante i periodi mestruali. Ha facilmente affanno in ispecie dopo aver compiuto uno sforzo, una fatica qualsiasi; spesso ha cardiopalmo. E' di carattere irascibile e facilmente impressionabile. Da circa un anno poi, gli occhi si sono fatti molto sporgenti dalle orbite; in questi ultimi tempi, a dire della inferma, l'esoftalmo sarebbe un poco diminuito. Spesso è agitata da lievi tremori agli arti superiori ed agli inferiori.

Il pannicolo adiposo è molto scarso, e i muscoli ipotrofici e flaccidi, lo scheletro gracile.

Nulla di patologico a carico dei polmoni.

L'itto della punta cardiaca è al V spazio, poco all'indentro della linea emiclaveare; è energico, sollevante, un poco diffuso. I toni sono frequenti, forti su tutti i focolai: le pulsazioni 148 al minuto. Peso del corpo chilogrammi 40.

Esiste il sintoma di Graefe; non si riscontrano quelli di Moebius, nè di Stellwag.

Un primo esame di sangue praticato il giorno 6 novembre 1906 alle ore 15 mi diede: emoglobina 65 %; eritrociti 5,243,700; leucociti 10,000; rapporto 1 : 524; valore globulare 0.55; leucociti polinucleati 60,42 % (per mmc. 6042); leucociti mononucleati 39.14 % (per mmc. 3914); polinucleati neutrofili 59.57 % (5957 per mmc.); eosinofili 0.85 % (85 per mmc.); basofili —; mononucleati grandi 14.89 % (1489 per mmc.); medi 10.63 % (1063 per mmc.); linfociti 13.62 % (1362 per mmc.); forme di passaggio 0,43 % (43 per mmc.).

Il secondo esame praticato due giorni dopo nella istessa ora, fornì dei risultati quasi identici: emoglobina 70 %; eritrociti 4,587,500; leucociti 8250; rapporto 1 : 556; valore globulare 0.68; leucociti polinucleati 63,90 % (per mmc. 5271); leucociti mononucleati 35.68 % (per mmc. 2943); polinucleati neutrofili 62.24 % (per mmc. 5134); eosinofili 1.25 % (per mmc. 103); basofili 0.41 % (per mmc. 34); mononucleati grandi 12.86 % (per mmc. 1050); medi 8.71 % (per mmc. 718); linfociti 14.11 % (per mmc. 1164): forme di passaggio 0.41 % (per mmc. 34).

II Caso. — P... D... di anni 45, di Roma.

Di questa malata lascio per brevità di esporre la storia clinica: in essa esistono tutti i sintomi principali del morbo di Flaiani.

Un primo esame di sangue fu praticato il giorno 6 maggio 1906, alle ore 11:

Emoglobina 60 %, eritrociti 4,175,000; leucociti 6000; rapporto 1 : 696;

valore globulare 0.64; leucociti polinucleati 37.21 % (per mmc. 2232); leucociti mononucleati 62.21 % (per mmc. 3732); polinucleati neutrofili 33.33 % (per mmc. 1999); eosinofili 3.88 (per mmc. 233); basofili —; mononucleati grandi 12.22 % (per mmc. 733); medi 18.88 % (per mmc. 1132); linfociti 31.11 % (per mmc. 1866); forme di passaggio 0.55 % (per mmc. 33).

Il secondo esame, fatto il giorno 12 giugno 1906, alle ore 11, mi diede:

Emoglobina 60 %; eritrociti 3,875,000; leucociti 5250; rapporto 1 : 738; valore globulare 0.69; leucociti polinucleati 40.57 % (per mmc. 2129); leucociti mononucleati 58.85 % (per mmc. 3079); polinucleati neutrofili 36.56 % (per mmc. 1920); eosinofili 4 % (per mmc. 210); basofili —; mononucleati grandi 13.71 % (per mmc. 719); medi 12 % (per mmc. 630); linfociti 33.14 % (per mmc. 1739); forme di passaggio 0.57 % (per mmc. 30).

III Caso. — T... M..., di anni 25, entra il 17 ottobre 1906 nell'Arcispedale del S. S. Salvatore al Laterano.

E' malata da sei mesi: dopo un attacco febbrile di influenza si è accorta che il collo era aumentato di volume, aveva cardiopalmo, affanno, cefalea. Un mese dopo comparve tremore a piccole e rapide oscillazioni degli arti superiori, e l'esoftalmo. Fin dall'inizio della malattia è soggetta a frequenti crisi di diarrea. Suda facilmente, spesso ha notato edemi ai malleoli, si lamenta di una grande diminuzione della forza muscolare degli arti. Da due mesi è amenorroica. A periodi ha scialorrea per la durata di un giorno: pare che abbia anche crisi di ipersecrezione lacrimale con senso di bruciore ed iperemia congiuntivale.

Circa 10 anni fa ebbe febbre tifoide: non sembra vi siano state in passato altre malattie degne di nota.

Al momento dell'ingresso presenta lieve esoftalmo bilaterale; lievi tremori a carico delle labbra e della lingua protusa dalle arcate dentarie: manca il riflesso faringeo. Le mucose sono pallide: la cute è coperta di sudore.

Esiste tumefazione uniforme della tiroide: il tumore tiroideo non è pulsante, nè si ascoltano rumori su di esso. Pulsazioni visibili ed accentuate delle carotidi e delle succlavie. L'itto cardiaco è nel V spazio, un po' all'infuori della emiclaveare, valido. Le sezioni destre debordano di mezzo centimetro dalla marginale destra dello sterno: esiste anche una modica dilatazione del fascio cardiovascolare. Il primo tono è valido, netto, seguito da un lievissimo soffio: il rumore sistolico è più intenso alla base.

Dopo un affaticamento il diametro trasverso del cuore aumenta di un centimetro e mezzo. Pulsazioni 108.

Nulla a carico dell'apparato respiratorio.

Tremore oscillatorio rapido delle mani e degli arti inferiori. Riflessi rotulei vivaci: dermografismo accentuato. Sottoposta alle cure opportune, non è diminuita nè la tachicardia, nè la tumefazione della tiroide, nè l'esoftalmo: solo non ha da vario tempo più periodi di diarrea e le condizioni generali sono di molto migliorate.

Il primo esame di sangue, il giorno 2 maggio 1907, ore 18, mi dette questi risultati:

Emoglobina 75 %; eritrociti 5,460,000; leucociti 5500; rapporto 1: 993; valore globulare 0.62. Leucociti polinucleati 39.41 % (per mmc. 2167); leucociti mononucleati 59.85 % (per mmc. 3292). Polinucleati neutrofili 36.49 % (per mmc. 2007); eosinofili 2.92 % (per mmc. 160); basofili —. Mononucleati grandi 12.41 % (per mmc. 682); medi 27.37 % (per mmc. 1505); linfociti 20.07 % (per mmc. 1103); forme di passaggio 0.73 % (per mmc. 40).

Praticato un nuovo esame di sangue due giorni dopo, alle ore 16, ebbi: Emoglobina 60 %; eritrociti 4,487,500; leucociti 5250; rapporto 1:855; valore globulare 0.60. Leucociti polinucleati 50.34 % (per mmc. 2642); leucociti mononucleati 48.95 % (per mmc. 2569). Polinucleati neutrofili 44.83 % (per mmc. 2353); eosinofili 5.51 % (per mmc. 289); basofili —. Mononucleati grandi 12.41 % (per mmc. 651); mononucleati medi 18.22 % (per mmc. 959); linfociti 18.27 % (per mmc. 959); forme di passaggio 0.69 % (per mmc. 36).

Tornai nuovamente ad esaminare la formula leucocitaria il giorno 9 maggio alle ore 17, ottenendo questi risultati: Leucociti polinucleati 42.08 %; leucociti monucleati 56.73 %. Polinucleati neutrofili 38.61 %; eosinofili 3.09 %; basofili 0 . 38 %. Mononucleati grandi 18.53%; medi 27.39 %; linfociti 10.81 %; forme di passaggio 1.15 %.

IV Caso. — R... E..., di anni 38, vetturino, di Roma. Nulla di interessante dal lato ereditario. Ad eccezione di blenorragie avute a 16 e a 20 anni, ha sempre goduto buona salute: è un forte bevitore di vino e fumatore. Sei anni fa cominciò per la prima volta ad avvertire senso di debolezza generale, spesso era costretto a mettersi a sedere. A questa, dopo breve tempo, seguì cardiopalmo e da ultimo esoftalmo.

Da quell'epoca ha fatto cure di ogni genere, ottenendo però il più delle volte vantaggi lievi e di breve durata: ripetutamente è ricorso anche in ospedale.

Al momento dell'esame presenta una notevole frequenza di pulsazioni cardiache (112): il polso è aritmico, ineguale, di pressione piuttosto bassa. Punta cardiaca al VI spazio, un po' all'infuori dell'emiclaveare: toni netti, talora raddoppiati.

Si nota un notevole sviluppo dei lobi laterali della tiroide e più del destro. Notevole è anche l'esoftalmo. Esistono tremori ed una lieve dolenzìa alla pressione dei muscoli. Il fegato deborda di 4 cm. dall'arcata costale, in alto l'ottusità assoluta è sulla VI costa, lungo la parasternale; è duro, liscio alla superficie, il margine arrotondato; indolente alla palpazione. Milza in condizioni normali. Esiste il sintomo di Graefe e di Stellwag, manca il Moebius. L'alvo è regolare, scarsissimi i sudori.

Il giorno 8 luglio 1907 alle ore 17 il sangue presentava: Emoglobina 75 %; eritrociti 5,837 500; leucociti 5500; valore globulare 0.64; rapporto 1:1061. Leucociti polinucleati 39.81 % (per mmc. 2189); leucociti mononucleati 59.26 % (per mmc. 3259). Polinucleati neutrofili 33.93 % (per mmc. 1866); eosinofili 5.88 % (per mmc. 323); basofili — Mononucleati grandi 12.67 % (per mmc. 696); medi 18.09 % (per mmc. 995); linfociti 28.50 % (per mmc. 1567); forme di passaggio 0.90 % (per mmc. 50).

Il giorno 13 luglio, alle ore 17, praticato un nuovo esame del sangue, ebbi risultati che confermano quelli ottenuti pochi giorni innanzi:

Emoglobina 70 %; eritrociti 5,162,500; leucociti 5500; rapporto 1:938; valore globulare 0.67. Leucociti polinucleati 43.96 % (per mmc. 2418); leucociti mononucleati 55.23 % (per mmc. 3038). Polinucleati neutrofili 40.46 % (per mmc. 2225); eosinofili 3.50 % (per mmc. 192); basofili —. Mononucleati grandi 6.22 % (per mmc. 342); medi 17.89 % (per mmc. 984); linfociti 31.12 % (per mmc. 1712); forme di passaggio 0.77 % (per mmc. 42).

V Caso. — Di questa malata E... P..., la quale presentava molto accentuati i sintomi caratteristici della malattia di Flaiani-Basedow, mi manca la storia clinica e di essa non possiedo che un solo esame di sangue praticato il giorno 13 maggio 1905, alle ore 10:

Emoglobina 65 %; eritrociti 4,800,000; leucociti 7750; rapporto 1:620; valore globulare 0.60. Leucociti polinucleati 56.57 % (per mmc. 4384); leucociti mononucleati 42.84 % (per mmc. 3320). Polinucleati neutrofili 54.94 % (per mmc. 4258); eosinofili 1.09 % (per mmc. 85); basofili 0.54 % (per mmc. 42). Mononucleati grandi 3.84 % (per mmc. 298); medi 7.14 % (per mmc. 553); linfociti 31.86 % (per mmc. 2470); forme di passaggio 0.54 % (per mmc. 42).

VI Caso. — E' questa una forma frusta di morbo di Basedow. F... M... di anni 22, di Terracina. Dieci anni fa ebbe infezione malarica. Circa lo stesso tempo in seguito a forti spaventi ebbe ad avvertire facili cefalalgie, dolori epigastrici, debolezza generale, palpitazione cardiaca durante il riposo e maggiormente dopo una fatica, facili sudori: ingrossò pure un poco la tiroide, aveva tachicardia, non esoftalmo. Si cambiò completamente di carattere e divenne facilmente impressionabile, sempre un poco agitata passava le notti insonni. Aveva tremori, non crisi di diarrea.

Attualmente si lamenta di cardiopalmo, dolori di testa, sudori lievi, dolori di stomaco anche a digiuno, non accompagnati da pirosi; non nausea, non vomito. Accusa pure anoressia, vertigini, debolezza generale : l'alvo è normale. La tiroide è un poco ingrossata: ha lievi tremori. Mancano i sintomi oculari. La punta del cuore è dietro la V costa, un poco all'infuori dell'emiclaveare; le sezioni destre debordano di ½ cm. dalla marginale destra dello sterno. Il primo tono alla punta è assai forte e seguìto da un leggero soffio : lo stesso rumore si avverte sugli altri focolai.

Pulsazioni 120 ; il polso è ritmico e regolare.

Esame di sangue del giorno 10 maggio 1907 alle ore 8. Emoglobina 60 %; eritrociti 5,800,000; leucociti 5250 ; rapporto 1:1105 ; valore globulare 0.46. Leucociti polinucleati 57.51 % (per mmc. 3020); leucociti mononucleati 41.34 % (per mmc. 2170). Polinucleati neutrofili 53 % (per mmc. 2782); eosinofili 3.76 % (per mmc. 197) ; basofili 0.75 % (per mmc. 40). Mononucleati grandi 6.39 % (per mmc. 335) ; medi 18.04 % (per mmc. 947) ; linfociti 16.91 % (per mmc.888); forme di passaggio 1.12 % (per mmc.58).

Il giorno 20 maggio si pratica il secondo esame; ore 7: Emoglobina 75 %; eritrociti 5,525,000; leucociti 9500; rapporto 1.581 ; valore globulare 0.61. Leucociti polinucleati 67.69 (per mmc. 6430): leucociti mononucleati 31.33 % (per mmc. 2976). Polinucleati neutrofili 67.69 % (per mmc. 6430); eosinofili — basofili. — Mononucleati grandi 6.19 % (per mmc. 588); medi 13.54 % (per mmc. 1286) ; linfociti 11.60 % (per mmc. 1102) ; forme di passaggio 0.96 % (per mmc. 91).

VII Caso. — M... B..., di anni 54, di Faenza, lavandaia. Il padre morì con sintomi di paralisi; un figlio della paziente morì di eclampsia.

All'età di 10 anni, dopo un colpo di bastone alla regione temporale sinistra, perdette completamente la vista nell'occhio dello stesso lato. Da due anni si è accorta della tumefazione della tiroide; circa lo stesso tempo cominciò ad avvertire facile affanno, difficoltà nell'inghiottire i cibi, tremori alle mani. Così pure si avvide che gli occhi si erano fatti un poco sporgenti e che a volte il cuore pulsava violentemente e con frequenza aumentata.

Questi disturbi si sono a mano a mano accentuati, e la tumefazione tiroidea è anch'essa accresciuta di volume, producendo un notevole disturbo alla ingestione degli alimenti. La malata, che era molto pingue, in poco tempo è diminuita di 28 kg. E' divenuta sospettosa, si allarma facilmente e facilmente si inquieta. Alla più lieve occupazione si stanca; passa le notti quasi insonni. Non soffre di diarrea, nè di disturbi a carico dello stomaco.

Al momento dell'esame, oltre i sintomi già ricordati, si nota una notevole frequenze del polso (120 pulsazioni al minuto), una energica pulsazione lungo i vasi del collo; un'azione cardiaca molto valida. Dopo l'affaticamento il diametro trasverso del cuore aumenta di cm. 1 ½.

Si constata pure tremore; la pelle è ricoperta di sudore; esiste il sintoma di Graefe.

L'esame del sangue il giorno 12 gennaio 1907, alle ore 11, mi fornì questi risultati: emoglobina 65 %; eritrociti 5,262,500; leucociti 10,000; rapporto 1 : 526; valore globulare 0.55; leucociti polinucleati 61.10 % (per mmc. 6110); leucociti mononucleati 37.86 % (per mmc. 3786); polinucleati neutrofili 60.60 % (per mmc. 6060); eosinofili 0.50 % (per mmc. 50), basofili —. Mononucleati grandi 13.63 % (per mmc. 1363); medi 15.65 % (per mmc. 1565); linfociti 8.58 % (per mmc. 858); forme di passaggio 1.01 % (per mmc. 101).

Un altro esame di sangue, il giorno 18 febbraio 1907, alle ore 15, dette: emoglobina 50 %; eritrociti 4,350,000; leucociti 5250; rapporto 1:828; valore globulare 0.51; leucociti polinucleati 47.48 % (per mmc. 2492); leucociti mononucleati 52.15 % (per mmc. 2738); polinucleati neutrofili 46.76 % (per mmc. 2455); eosinofili 0.72 % (per mmc. 38); basofili; mononucleati grandi 11.15 % (per mmc. 585); medi 15.46 % (per mmc. 811); linfociti 25.54 % (per mmc. 1340); forme di passaggio 0.36 % (per mmc. 19).

VIII Caso. — M... L..., di anni 47. La madre morì essendo ricoverata in un manicomio.

L'inferma da bambina soffrì di polmonite, dopo la quale è stata sempre bene fino a 4 anni fa, se ne eccettuino alcuni disturbi a carico dell'apparato genitale, di poca importanza. In questo tempo cominciò ad avvertire tremore delle mani, debolezza generale, facile irritabilità, esoftalmo, palpitazione cardiaca, sudori, improvvise vampate di calore e di rossore al viso; non aveva diarrea. Aveva anoressia e dimagrì notevolmente; le mestruazioni si fecero irregolari, da un anno poi sono cessate del tutto.

Due anni fa cominciò ad accorgersi di un ingrossamento localizzato alla parte anteriore del collo.

In questi ultimi tempi, in seguito alle cure istituite, i sintomi subbiettivi sono un poco migliorati.

La paziente è di costituzione gracile, appare al momento dell'esame molto dimagrita, non ha cefalea, nè vertigine.

Esiste un notevole esoftalmo; è pure presente il sintoma di Stellwag e quello di Graefe, manca il Moebius. Le pupille sono uguali e di ampiezza normale, un po' torpidi sono i riflessi congiuntivali. Notasi una lieve ipertrofia della tiroide, specie del lobo destro; manca il riflesso faringeo. I diametri cardiaci non sono alterati, sotto lo sforzo però il diametro trasverso aumenta di 1 cm.; il primo tono è accompagnato da un soffio molto dolce su tutti i focolai.

Le pulsazioni si contano in numero di 100 al minuto; i vasi del collo pulsano, ma non molto eccessivamente. Esiste un fine tremore oscillatorio delle dita, a braccia estese.

Il primo esame di sangue praticato il giorno 14 novembre 1907, alle ore 17, fornì questi risultati: emoglobina 70 %; eritrociti 5,287,500; leucociti 10,000; rapporto 1:528; valore globulare 0.60; leucociti polinucleati 59.48 % (per mmc. 5948); leucociti mononucleati 39.42 % (per mmc. 3942); polinucleati neutrofili 57.34 % (per mmc. 5734); eosinofili 1.79 % (per mmc. 179); basofili 0.35 % (per mmc. 35); mononucleati grandi 3.58 %

(per mmc. 358); medi 8.96 % (per mmc. 896); linfociti 26.88 % (per mmc. 2688); forme di passaggio 1.07 % (per mmc. 107).

Un secondo esame di sangue praticato il giorno 16 novembre dette dei risultati notevolmente diversi nella numerazione dei leucociti *in toto* e degli eritrociti:

Lo riporto integralmente:

Emoglobina 75 %; eritrociti 4,775,000; leucociti 6750; rapporto 1: 707; valore globulare 0.70. Leucociti polinucleati 65.5 % (per mmc. 4421): leucociti mononucleati 33.75 % (per mmc. 2278). Polinucleati neutrofili 62.5 % (per mmc. 4219); eosinofili 3 % (per mmc. 202); basofili —; mononucleati grandi 4.25 % (per mmc. 287); medi 8.25 % (per mmc. 557); linfociti 21.25 % (per mmc. 1434); forme di passaggio 0.75 % (per mmc. 50).

IX Caso. — A... C... di anni 45, di Roma.

Di questa malata, nella quale esistevano spiccatissimi i sintomi della malattia di Flaiani-Basedow, iniziata in un'epoca non molto remota, ometto per brevità e perchè di poco interesse la storia clinica.

Il primo esame di sangue fu praticato il giono 11 dicembre 1907, alle ore 15:

Emoglobina 65 %; eritrociti 4,650,000; leucociti 7500; rapporto 1:620: valore globulare 0.62. Leucociti polinucleati 52.89 % (per mmc. 3967); leucociti mononucleati 46.16 % (per mmc. 3462); polinucleati neutrofili 52.66 % (per mmc. 3949); eosinofili 0 23 % (per mmc. 17); basofili —; mononucleati grandi 6.03 % (per mmc. 452); medi 16.93 % (per mmc. 1269); linfociti 23.20 % (per mmc. 1740); forme di passaggio 0.92 % (per mmc. 69).

Un secondo esame il giorno 18 dicembre dà: Emoglobina 60 %: eritrociti 4,825,000: leucociti 4750: rapporto 1:1015: valore globulare 0.56; leucociti polinucleati 59.05 (per mmc. 2805); leucociti mononucleati 39.99 % (per mmc. 1900); polinucleati neutrofili 58.41 % (per mmc. 2774); eosinofili 0.64 % (per mmc. 30); basofili; — mononucleati grandi 6.66 % (per mmc. 316); medi 16.19 % (per mmc. 769); linfociti 17.14 % (per mmc. 814); forme di passaggio 0.95 % (per mmc. 45).

X Caso. — A... B..., di anni 27, sarta, di Roma. Crebbe da bambina piuttosto gracile e malaticcia. Dall'età di 15 anni cominciò a soffrire di frequenti dolori all'epigastrio, a volte accompagnati da senso di pirosi ed indipendenti dai cibi: aveva senso di costrizione alla gola; circa la stessa epoca cominciò anche a soffrire di debolezza generale, cefalea, vertigine, disappetenza, palpitazione cardiaca dopo aver compiuto una fatica qualsiasi. A 20 anni poi cominciò a soffrire di convulsioni, coi caratteri dell'attacco isterico. Cinque mesi fa iniziarono tremori diffusi e cardiopalmo; in tale epoca ingrossò alquanto il collo e gli occhi si fecero un poco sporgenti dalle orbite; aveva anche spesso sudori profusi. Da allora tali disturbi, con alternative di miglioramenti e peggioramenti, gli uni e gli altri poco notevoli, hanno persistito fino ad ora. Spesso è andata soggetta a crisi di diarrea ed in questi ultimi cinque mesi si è notevolmente dimagrita.

Al momento dell'esame si nota esoftalmo, manca il sintoma di Moebius e di Stellwag, esiste quello di Graefe, manca il riflesso faringeo. La tiroide è notevolmente tumefatta, specialmente il suo lobo destro: la circonferenza del collo all'apice è di cm. 29, alla base di cm. 32. Applicando la mano a piatto sulla tiroide si avverte un fremito sistolico, ed ascoltando si ode un soffio dolce collo stetoscopio applicato nei vari punti della medesima. La punta del cuore è sulla V costa lungo la linea emiclaveare: le sezioni destre debordano

di 1 cm. dalla marginale destra dello sterno; dopo che la paziente ha compiuto un affaticamento qualunque il limite destro si sposta di 1 cm. verso destra.

Non esiste bozza precordiale: alla punta si palpa un fremito sistolico. Qui coll'ascoltazione si avverte un soffio che sostituisce il primo tono: tale rumore, che è piuttosto rude e più forte sul *centrum cordis*, si propaga anche alla ascella sinistra: lieve rinforzo del tono polmonare. Esistono tremori agli arti superiori. Le pulsazioni sono 125 al minuto. In 5 mesi la paziente è diminuita di 20 kg. Il primo esame di sangue il giorno 10 agosto 1908 alle ore 18, dette questi risultati:

Emoglobina 65 %; eritrociti 4,662,500; leucociti 10,000; rapporto 1:466; valore globulare 0.62. Leucociti polinucleati 62.06 % (per mmc. 6206); leucociti mononucleati 37.49 % (per mmc. 3749); polinucleati neutrofili 60.34 % (per mmc. 6034); eosinofili 1.72 % (per mmc. 172); basofili —. Mononucleati grandi 6.46 % (per mmc. 646); medi 21.55 % (per mmc. 2155); linfociti 9.48 % (per mmc. 948); forme di passaggio 0.43 % (per mmc. 43).

Il giorno 13 agosto, alle ore 10 si pratica un secondo esperimento:

Emoglobina 60 %: eritrociti 4,212,500; leucociti 8000: rapporto 1: 526; valore globulare 0.64. Leucociti polinucleati 63.08 % (per mmc. 5046); leucociti mononucleati 35.61 % (per mmc. 2849). Polinucleati neutrofili 60.08 % (per mmc. 4806); eosinofili 3 % (per mmc. 240); basofili — . Mononucleati grandi 5.15 % (per mmc. 412); medi 13.30 % (per mmc. 1064); linfociti 17.16 % (per mmc. 1373); forme di passaggio 1.28 % per mmc. 102).

XI Caso. — P... D...., di anni 29, domestica, di Roma. Nulla si riscontra dal lato ereditario per ciò che riguarda malattie organiche e funzionali del sistema nervoso. È stata in buone condizioni fino all'estate del 1904, in cui, in seguito ad un forte spavento, le comparvero alcuni disturbi, dei quali molto si avvantaggiò con una cura ferruginosa.

La malattia attuale è iniziata verso la metà del maggio 1906, nella quale epoca cominciò a notare una anormale sporgenza dei bulbi oculari.

Quasi contemporaneamente ebbe ad osservare nella regione mediana del collo una tumefazione, la quale non le procurava alcuna molestia subbiettiva: qualche volta aveva senso di lieve cardiopalmo e tremore delle mani. Dall'inizio dei disturbi descritti il tumore del collo è aumentato notevolmente. Anche la secrezione del sudore è aumentata; si è notevolmente dimagrita in questi ultimi tempi: non ha però avuto mai disturbi gastrointestinali.

Al momento dell'esame si constata un discreto esoftalmo; esistono i sintomi di Graefe e di Moebius: notasi anche nistagmo orizzontale.

La tiroide è tumefatta, in modo speciale nel lobo destro e nell'istmo.

La tumefazione presenta un'espansione diffusa, ritmica, sincrona coll'urto della punta. Ascoltando si ode un rumore dolce, prolungato, che anche esso accompagna e segue l'espansione della tumefazione tiroidea. L'itto cardiaco è energico e diffuso, ma non spostato. Lieve soffio sistolico alla punta, che si accentua sul focolaio della polmonare, in cui il secondo tono è un poco più forte dell'aortico. Pulsazioni 116 al minuto.

A carico degli arti superiori si osserva un tremore a piccole scosse irregolari, che aumenta quando l'inferma è stata un po' di tempo in questa posizione: detto tremore non è intenzionale. Nelle feci si riscontrano uova di ascaridi.

L'esame del sangue il giorno 20 giugno 1906 dà:

Emoglobina 65 %: eritrociti 5,000,000: leucociti 5250: rapporto 1: 952;

valore globulare 0.58. Leucociti polinucleati 45.55 % (per mmc. 2391); leucociti mononucleati 52.21 % (per mmc. 2741). Polinucleati neutrofili 44.44 % (per mmc. 2333); eosinofili 1.11 % (per mmc. 58); basofili —. Mononucleati grandi 10 % per mmc. 525); medi 15.55 % per mmc. 816); linfociti 26.66 % (per mmc. 1400); forme di passaggio 2.22 % (per mmc. 117).

Lo studio dei nuovi casi conferma ampiamente i risultati, che altra volta ottenni, esaminando le alterazioni istologiche del sangue nella malattia di Flaiani-Basedow, e conferma altresì in gran parte le conclusioni alle quali pervennero autori posteriori, ripetendo le stesse ricerche. Si può infatti facilmente rilevare come nella speciale forma morbosa l'emoglobina sia costantemente diminuita, diminuzione la quale non è troppo notevole, giacchè una sola volta io potei costatarla in quantità del 50 %; mentre in tutti gli altri casi oscillò tra 60-75 %.

I globuli rossi sono quasi sempre al di sopra della media fisiologica: in un sol caso essi presentarono una lieve diminuzione, eccezionalmente e non costantemente in uno stesso individuo il loro numero si mantenne nei limiti considerati come normali. Quindi il valore globulare, sempre notevolmente ridotto, quasi sempre di poco superò la metà della media fisiologica: non mai oltrepassò la cifra di 0.70, nè scese al di sotto di 0.45.

I leucociti furono nei miei casi quasi costantemente al di sotto della norma, in grado più o meno notevole, sia in quelle forme nelle quali l'inizio della malattia risale ad un'epoca remota, sia nelle altre nelle quali il principio dei disturbi sicuramente non oltrepassa un mese, come nell'ultima malata. Nel I e nel X caso non si è avuta leucopenia.

La prima osservazione si riferisce ad una malata, nella quale, se la tumefazione della tiroide risaliva ad un'epoca non ben precisabile, l'esoftalmo, il tremore, le palpitazioni cardiache iniziarono certamente non prima di un anno fa: anche la X osservazione è di una malata nella quale i primi sintomi datano da 5 mesi soltanto. Ebbene, in ambedue i casi si ebbe notevole diminuzione di emoglobina, gli eritrociti o normali, o superiori alla media fisiologica, discreta riduzione del valore globulare, ma i leucociti, se non furono superiori alla quantità fisiologica, certamente non scesero al di sotto di questa. Potrà incolparsi della mancata riduzione l'epoca recente nella quale comparvero i primi sintomi della speciale forma morbosa? Non mi sento autorizzato a trarre questa conclusione, giacchè anche nel III caso, non dissimile dai precedenti per intensità di sintomi clinici, a 6 mesi rimontano i primi disturbi, eppure si è avuta una notevole leucopenia, leucopenia la quale non è stata certamente meno accentuata di quando la malattia è iniziata 6 anni prima. V'è poi l'ultima osservazione, che si riferisce ad una malata, nella quale i primi sintomi datano da un mese soltanto: in questa la leucopenia è notevole, come è notevole la dimi-

nuzione dell'emoglobina. Nè d'altronde nei due casi nei quali i globuli bianchi si mantennero entro le medie fisiologiche, malgrado un attento e minuzioso esame, si rinvenne alcun disturbo, che comunemente si ritiene sufficiente a produrre una leucocitosi e gli esami stessi furono praticati in ore della giornata, nelle quali non può nemmeno invocarsi alcuna influenza digestiva. Perchè adunque non si è avuta leucopenia in due casi di malattia di Flaiani ad inizio recente?

Vedremo in seguito quale forse potrebbe esserne la ragione. È ad ogni modo purtroppo da lamentare che io non abbia potuto seguire ulteriormente le due malate, le quali più non si presentarono alla mia osservazione, dopo che lasciarono la Clinica.

È importante però il rilevare come le alterazioni descritte si abbiano anche nella forma frusta di malattia di Flaiani Basedow (VI caso). Parrebbe che la leucopenia constatata nel primo esperimento non sia stata confermata nel secondo, nel quale i leucociti salirono a 9500: bisogna però notare che questo esame fu fatto alle ore 7 del mattino, mezz'ora dopo cioè che le malate avevano avuto l'ordinaria colazione di latte, pane e caffè. La leucopenia quindi è in questo caso mascherata dalla leucocitosi digestiva, leucocitosi che più non esisteva nel primo esame fatto a maggiore distanza di tempo.

Nè altrimenti che leucocitosi digestive mascheranti il reperto ordinario si debbono per me considerare i risultati ottenuti nel primo esame del VII caso e dell'VIII. In queste due inferme difatti quegli esami di sangue furono praticati ½ ora dopo un pasto ordinario: la deficienza caratteristica di globuli bianchi anche in essi però si è potuta constatare negli altri esperimenti praticati in ore diverse.

Il rapporto perciò tra globuli rossi e globuli bianchi è costantemente al di sopra della media fisiologica, tranne nel I e nel X caso, nei quali, come vedemmo, non si riscontrò leucopenia.

I leucociti polinucleati sempre ed invariabilmente in tutti i casi sono al di sotto della norma: tale riduzione di polinucleati, con aumento relativo di mononucleati, è così notevole che in quattro degli undici casi si è avuta una inversione del rapporto normale: i mononucleati cioè sono talmente aumentati di numero da superare la cifra dei polinucleati. La notevole riduzione di polinucleati si è avuta pure nella forma frusta e nelle due forme di malattia di Flaiani nelle quali vedemmo far difetto la leucopenia: la riduzione in tutti e tre i casi fu è ben vero molto ben manifesta, ma in nessuno di essì si è presentata l'inversione del rapporto, nel quale si trovano polinucleati e mononucleati nel sangue normale. Può quindi ritenersi, per quanto risulta dalla mia esperienza, che nella malattia di Flaiani, anche più costante della leucopenia, è la deficienza di leucociti polinucleati, congiunta con aumento di mononucleati. Io difatti, se in due dei miei casi non potei costa-

tare la diminuzione dei globuli bianchi, in nessuno di essi, ed in nessun esame, mancai di rilevare tale reciproca alterazione nel rapporto delle due principali forme di leucociti.

La diminuzione di questi è in grandissima parte a spese dei polinucleati neutrofili. Essi più di una volta si presentarono in così notevole diminuzione, da non raggiungere la metà della media fisiologica. Tale diminuzione fu costantemente osservata nei miei casi, anche quando mancò la leucopenia, ed anche nel caso della forma frusta della malattia di Flaiani. Vedemmo già che il Caro in queste forme crede che la mononucleosi sia un po' meno notevole: io non posso confermare, nell'unica mia osservazione, la sua asserzione, giacchè se nel periodo digestivo i polinucleati neutrofili aumentarono considerevolmente fino quasi la norma e più che in altri casi per la stessa ragione, quando si praticò l'esame lontano da qualunque causa, che potesse influire sulla composizione istologica del sangue, si ebbe un reperto non dissimile in nulla dalle forme classiche di malattia di Flaiani. Riduzione adunque costante dei polinucleati neutrofili; riduzione ben manifesta anche nei periodi digestivi, riduzione quasi indipendente dalla leucopenia in generale e dalla forma speciale della sindrome di Flaiani.

Dissi quasi indipendente, perchè se tale diminuzione raggiunse in ogni caso un grado notevole, in quegli esami in cui non si ebbe leucopenia, o questa fu mascherata dalla leucocitosi digestiva, anche i polinucleati neutrofili si constatarono in più lieve diminuzione.

Espressi già il giudizio che i polinucleati eosinofili più spesso si mantengono entro i limiti fisiologici. Vedemmo che a tal proposito il Da-Costa parla di un frequente moderato aumento della percentuale degli eosinofili, mentre il Di Giovine ne ha riscontrata nei suoi casi una certa riduzione. Le mie ricerche fanno ritenere molto più frequente la riduzione degli eosinofili (7 volte su 11), i quali in un solo esame mancarono del tutto; fatto al quale non dò alcuna importanza, giacchè nella stessa malata in un esame praticato dieci giorni prima li rinvenni in quantità fisiologica. In due casi gli eosinofili si contennero entro le medie fisiologiche ed in due esami le eccedettero di poco. I polinucleati basofili quasi sempre mancarono, e solo in qualche caso furono rappresentati in quantità non certo superiore alla norma.

I mononucleati grandi e medi sono costantemente aumentati, sempre però in grado molto notevole i secondi, mentre i primi nella metà circa dei casi di poco hanno superato la quantità fisiologica. Ne viene quindi di conseguenza che i mononucleati medi quasi sempre, tranne nel I caso, hanno superato i grandi mononucleati. I linfociti poi più spesso si sono contenuti entro i limiti normali e solo in tre casi è lecito parlare di una vera e propria linfocitosi. Anche in essi però, contemporaneo alla linfocitosi, esiste un più notevole aumento delle forme grandi e medie dei leucociti mononucleati, più

di questi che di quelli. Le mie ricerche su quest'ultimo punto sono in disaccordo con quanto AA. precedenti hanno concluso dalle loro esperienze.

Quasi tutti difatti ritengono la linfocitosi come un fatto costante: io l'ho riscontrata in tre degli undici casi, che caddero sotto la mia osservazione. Ragione questa per la quale, come altra volta, l'esame dei malati mi fa ritenere come fatto costante nella malattia di Flaiani la mononucleosi, mononucleosi la quale è tutta a vantaggio delle forme grandi e medie, prevalentemente di queste, e meno frequentemente dei linfociti; in quest'ultimo caso si accompagna sempre però con aumento maggiore delle altre forme di leucociti mononucleati. Forse anche in tal caso la divergenza delle opinioni è più apparente che reale, giacchè potrebbe incolparsi la maniera di raggruppare le diverse forme di leucociti, il diverso modo di assegnare di ciascuna i confini, la presenza sempre molto imbarazzante di tipi intermedi, sui quali ogni criterio di classificazione è soggettivo, mutevole e quindi molto spesso erroneo. Sarebbe perciò di utilità somma, per ottenere risultati comparabili fra i diversi sperimentatori, che tutti si attenessero ad un'unica classificazione, lasciando da parte le moltissime, alcune delle quali, anzichè presentare una pratica utilità, sembrano create per confondere, intralciare, aumentare le difficoltà.

Ritiene il Caro che nelle forme fruste sia maggiore l'aumento dei mononucleati grandi e meno evidente quello dei linfociti piccoli. Le mie ricerche non mi permettono di associarmi alla conclusione dell'A., giacchè su questo punto i risultati ottenuti nell'unica forma frusta da me presa in esame in nulla si distinguono da quelli rilevati in casi tipici di morbo di Flaiani.

La mononucleosi, a favore delle forme grandi e medie di leucociti, è stata riscontrata anche in quei casi in cui mancò sempre la leucopenia ed in quelli in cui questa fu presumibilmente mascherata dall'aumento digestivo.

Le forme di passaggio non presentano nulla degno di rilievo: esse sono o normali, o leggermente diminuite.

Queste sono le alterazioni principali della formula ematologica da me rilevate nella malattia di Flaiani-Basedow. Alterazioni le une pressochè costanti; variabili per grado ma costanti le altre, le quali ebbero la conferma nelle ricerche dai vari AA. istituite. Possono esse presentare una qualche utilità per la diagnosi nei casi dubbi? possono costituire un sintoma di più in quei casi, in cui più difficile è la diagnosi; più scarsa la sindrome fenomenica? Altra volta scrissi che ritenevo la modificazione istologica del sangue come un ausilio per la diagnosi, idea alla quale si associarono Kocher per le forme precoci, Caro per le forme fruste, Di Giovine per le forme fruste e per le forme iniziali. A tali conclusioni sembra non voglia associarsi il Carpi, il quale rinvenne una alterazione consimile negli affetti da gozzo semplice,

o da tumori della tiroide. Dirò subito però che l'alterazione alla quale si riferisce quest'ultimo A. è alquanto diversa da quella descritta da me e da altri nella malattia di Flaiani. In questa, difatti, quasi sempre si ha aumento di eritrociti, mentre nelle altre affezioni della tiroide su menzionate si rinvenne una riduzione più o meno notevole dei medesimi. Esiste inoltre in questi ultimi casi una lieve eosinofilia; eosinofilia, che ritengo rarissima nel gozzo esoftalmico avendola rilevata solo in due delle 11 osservazioni. È difatti la riduzione degli eosinofili che domina nella malattia in discorso.

A parte poi ogni altra considerazione e dato anche che si volesse nulla trovare di caratteristico nella formula ematologica del morbo di Flaiani, a me sembra che l'alterazione descritta acquisti un valore non solo teorico, ma anche una utilità pratica, non del tutto spregevole: sarà un sintoma di più della malattia, che ci interessa, sarà un dato di più che, unito agli altri, e debitamente valutato, condurrà ad un concetto diagnostico.

Chi difatti sul semplice esoftalmo, o sulla sola tachicardia vorrebbe basare una diagnosi di malattia di Flaiani? È il complesso dei sintomi, che il più delle volte ci guida sulla retta via, è il trovarsi riuniti alcuni di essi, in difetto di altri, che ci fa riconoscere una speciale forma morbosa. Quindi un dato costante, che anche da solo non abbia alcun valore, può essere prezioso quando si debba basare il concetto diagnostico non su di una sindrome completa, ma in individui in cui spesso or l'uno or l'altro fa difetto. Nulla perciò di patognomonico io ascrivo alla alterazione descritta, solo il valore di un sintoma io le assegno; sintoma che non fa difetto mai, e si rinviene sia nelle forme fruste, sia nei casi recentissimi, in cui il primo inizio dei disturbi data da un mese appena.

(*Continua*).

II.

GABINETTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
Direttore Prof. ODOARDO UGHI

Di un nuovo metodo opsonico - Teoria opsonica - Di un metodo fagocitario (1)

per il dott. MARIO COPELLI, assistente.

Lo scopo che mi indirizzò nella composizione del metodo opsonico che ... propongo fu questo: realizzare in ogni esperienza i varii elementi (siero, ...iti, emulsione batterica) sempre con lo stesso valore, e usare procedimenti di preparazione facili e rapidi, affine di rendere il metodo di facile ...cuzione e, nei limiti del possibile, rigorosamente costante ne' suoi risultati.

Descriverò rapidamente come io preparo i tre elementi che occorrono nella pratica del metodo opsonico.

I. *Microrganismi*. — Le maggiori cause di errore che si hanno nella pre...zione di questo elemento sono insite:

1. Nel processo di attenuazione con mezzi fisici (riscaldamenti a 60° 30 m.) che si opera sui bacilli tubercolari.

Io credetti di eliminare queste servendomi di un bacillo tubercolare non ...reso meno virulento con mezzi fisici, ma poco virulento per sua natura: ...è di un bacillo tubercolare molto attenuato. Buoni risultati io ottenni da ...olti di tali bacilli, tra i quali in prima linea il bacillo di Arloing ed uno ...o dall'Istituto Siero-terapico Milanese. Migliori risultati però ottenni con ... speciale bacillo posseduto da tempo dal nostro gabinetto e questo adottai.

2. Nella difficoltà di realizzare sempre in ogni esperienza una emulsione di uguale concentrazione.

Io credetti di eliminare quest'altre col seguente procedimento:

Coltivo i bacilli su agar: al 50° giorno di sviluppo raschio la patina bacillare, la stendo su capsula in tenue strato (dello spessore di 1 mm. circa)

(1) Il metodo opsonico e il metodo fagocitario che qui espongo nelle loro linee generali io già li proposi nella mia tesi di laurea presentata alla Facoltà di medicina di Parma nel giugno 1908. Per quanto riguarda i minuti procedimenti di tecnica e la esposizione ed illustrazione delle esperienze, rimando al Bollettino della Società Medica di Parma nei numeri di aprile e maggio.

e la lascio seccare per 10 giorni in termostato. Prendo poscia una quantità *data* di patina bacillare e la emulsiono (con un lento e fino procedimento) in una quantità *data* di soluzione fisiologica. Nel mio caso emulsiono 1 cgm. di bacilli in 150 di soluzione fisiologica. Ottengo così una emulsione leggermente torbida, esente da grumi (anche all'esame microscopico), che mi dà una buona fagocitosi, senza darla troppo intensa. Tale emulsione la metto da parte e ad essa attingo ad ogni esperienza. Dopo quattro o cinque giorni i bacilli co-cominciano a precipitare al fondo, ma basta agitare un poco la emulsione prima di adoperarla per renderla perfettamente omogenea.

Una tale emulsione evidentemente rimarrà sempre eguale a sè stessa per titolo e proprietà, sarà bastevole per un numero grandissimo di esperienze, e al caso sarà facilmente rinnovabile in tutte le sue proprietà: infatti in questi due anni, in cui io mi sono occupato di tali studi, ho preparato più volte una tale emulsione e sempre la potei riprodurre rigorosamente in tutte le sue proprietà. Senonchè un grave inconveniente presentava il mio procedimento. La mia emulsione, la quale deve durare per un tempo piuttosto lungo, è soggetta all'inquinamento da parte degli altri microrganismi. Io credetti di eliminare tale inconveniente aggiungendo alla emulsione una piccola quantità di sublimato corrosivo: lo metto nella dose dell' 1 : 5000. Tale quantità mi ha impedito decisamente lo sviluppo di microrganismi eterogenei nella emulsione.

Nelle esperienze di fagocitosi, poi, esso viene a diluirsi 3 volte (1 : 15,000), e tale piccola quantità, fissata probabilmente dagli albuminoidi del siero, non esplica azione alcuna nè contraria, nè favorevole alla fagocitosi.

Infatti, in seguito a numerose esperienze di fagocitosi spontanea e di fagocitosi totale, potei assodare:

1. Non modifica minimamente le attività dei leucociti.
2. Non altera le sostanze opsoniche contenute nel siero.
3. Non altera nel tempo i bacilli della emulsione.

II. *Leucociti.* — In seguito all'esperimento io potei assodare i seguenti 3 punti principali:

1. Adoperando leucociti di individui diversi, specialmente di sani e malati (e tanto più di animali diversi), si hanno ragguardevoli variazioni del valore opsonico.

2. Adoperando quantità variabili di leucociti varia di conseguenza anche il valore opsonico: a maggior numero di leucociti corrisponde un valore opsonico più alto. Questo però si ha solo adoperando percentuali di leucociti molto diverse da caso a caso.

3. Le differenze nella percentuale dei leucociti variabili da 1 : 2 non apportano variazioni sensibili nel valore opsonico.

È ora evidente che per avere risultati costanti si dovranno usare leucociti sempre dello stesso individuo, o almeno di individui in cui la attività leucocitica (fagocitosi spontanea) sia rappresentata dallo stesso valore; inoltre si dovrà impiegare sempre per ogni esperienza lo stesso numero di leucociti, o almeno le variazioni nel numero di essi non dovrà mai sorpassare il rapporto da 1 : 2.

Volto a tali concetti, ecco come io preparo i leucociti:

Io adopero sempre i miei leucociti, che ottengo col seguente procedimento: pungo il dito ed estraggo 10-15 goccie di sangue, che raccolgo in una provetta da centrifuga contenente 10 cm.^{3} di soluzione fisiologica, a cui è aggiunto l'1 % di citrato di Na. Centrifugo, lavo con soluzione fisiologica, centifugo di nuovo.

Con pipetta aspirante tolgo il liquido sovrastante, quindi con la pipetta contaglobuli bianchi del Thoma-Zeiss aspiro tutto il sedimentato, determinandone la quantità con la graduazione incisa sulla canna della pipetta stessa; poscia assumo uguale quantità di soluzione fisiologica. Agito a lungo la miscela fino a renderla bene omogenea, e la ripongo in termostato per ridare e conservare tutta la attività ai leucociti. Ottengo così una massa scorrevole, abbastanza densa, in cui la quantità di leucociti è presso a poco uguale che nel sangue circolante e presso a poco uguale in tutte le esperienze.

III. *Siero.* — Tutti gli sperimentatori al riguardo di tale elemento seguono fedelmente le indicazioni di Wright: nessuno si è curato di indagare se il togliere il siero dal cruore in un tempo piuttosto che in un altro portasse variazioni nel valore opsonico (*V.O.*).

Or bene, tale procedimento è causa dei più forti errori, come lo dimostrarono i miei esperimenti, dei quali riporto qua solo i risultati.

Pel siero normale:

1. Il potere opsonico del siero normale tolto dal cruore immediatamente dopo la estrazione del sangue è *molto debole.*

2. Esso va rapidamente e progressivamente accrescendosi in rapporto col tempo in cui si lascia in contatto col cruore, e ciò fino alla 5ª ora

3. Dalla 5ª alla 7ª ora esso si mantiene pressochè invariato.

4. Dopo la 7ª ora diminuisce gradatamente: dopo 24 ore è molto basso.

Invece pel *sangue dei tubercolosi:*

1. Il potere opsonico del siero dei tubercolosi tolto dal cruore subito dopo la estrazione del sangue è già *molto alto.*

2. Esso si mantiene pressochè invariato prolungando il tempo di contatto del siero col cruore: sembra solo accrescersi leggermente fino alla 5ª ora.

3. Dopo la 7ª ora va rapidamente diminuendo.

A queste feci seguire altre esperienze per vedere se il siero, una volta tolto dal coagulo, si accresce ugualmente *nel tempo* nel suo potere opsonico. Le esperienze risposero negativamente ed anzi dimostrarono come il potere opsonico si mantenga invariato la prima mezz'ora circa e di poi vada rapidamente diminuendo.

Ho creduto pertanto di dover concludere: *è assolutamente* necessario di tener conto rigoroso del tempo durante il quale il siero sta in contatto col cruore. Usando di tale accorgimento io ottenni *sempre* dei buoni e costanti risultati.

Io sono solito di adoperare il siero togliendolo dal cruore dopo 6 ore precise: allora il sangue è totalmente coagulato, e con pochi leggieri colpi di centrifuga il siero si separa rapidamente e perfettamente.

Dopo un tale lasso di tempo si ha per tutti i sieri normali una forte fagocitosi: essa mi ha variato per i numerosi sieri normali che ho esperimentato da un *V.O.* di 5.50 a un *V. O.* di 7.00 (naturalmente usando la mia emulsione bacillare e i miei leucociti). Per lo stesso siero il *V. O.* varia di pochi decimi. Così, ad es., il *V. O.* del mio siero, nelle molte volte che lo ho determinato, ha variato da 6. 20 a 6. 60.

Per tutti i sieri dei tubercolosi — appartengano essi alla tubercolosi polmonare, ossea o cutanea — si ha un *V. O.* abbastanza elevato: esso si mantiene però sempre di molto inferiore al *V. O.* del siero normale. Determinato nello stesso individuo più volte in breve spazio di tempo esso presenta variazioni ancora minori di quelle che si hanno pel siero normale.

Preparati così i tre elementi procedo nel resto delle esperienze molto analogamente al Wright salvo piccole modificazioni di tecnica che qui non sto a ricordare.

Usando un tale metodo opsonico io ho ottenuti dei risultati sì buoni che invero ho creduto di avere, col mio procedimento, eliminati il maggior numero degli errori o almeno gli errori più gravi che incorrono nella attuazione del metodo opsonico: e nella sicurezza di potere in ogni esperienza realizzare i tre elementi sempre con l'istesso valore, ho potuto sempre usare il mio metodo come di un metodo *assoluto*, eliminando cioè il bisogno di saggiare assieme e contemporaneamente al siero da esaminare un siero a valore opsonico costante (sano) e permettendomi di confrontare direttamente i risultati ottenuti con quelli avuti precedentemente per lo stesso individuo: e questo per qualsiasi individuo sano o malato.

Perciò nei miei esperimenti determino solo il potere opsonico (*V. O.*).

Volendo poi determinare il valore dell'indice opsonico (*I. O.*) io rapporto il *V. O.* del siero in esame al *V. O.* normale, determinato una volta sola con la emulsione batterica che mi serve per le esperienze e ricavato dalla media dei valori opsonici del siero di parecchi individui sani.

***

Non mi addentrerò qui nella questione nè seguirò tutto lo svolgimento della teoria opsonica. Solo dirò come innumerevoli lavori eseguiti in questi anni da numerosi ed autorevoli studiosi, specialmente francesi e tedechi, abbiano grado a grado demolito tale teoria (Dean, Muir, Martin, Lohlein, Bolloch, Worsten, Hektoen, Bruediger, Neufeld, Hüne, Gay, Becher, Levaditi, Inman, Jousset, Rimpau, Tarassewitch, Töpper, Sawtchenko, Melkech, Foix, Malleins, ecc.).

Tutti questi lavori sono concordi nell'ammettere la inesistenza della opsonina di Wright e tutti dimostrano la sua identità con la alessina (complemento di Erlich, citasi di Metchnicoff) da una parte, con la sensibilizzatrice (ambocettore di Erlich, fissatore di Metchnicoff, sostanza intermediaria di Pfeiffer, ecc.) dall'altra; attribuiscono il potere opsonico del siero normale in gran parte al complemento, il potere opsonico del siero immune in gran parte dovuto all'ambocettore. Riporterò invece i risultati di numerose ricerche da me praticate allo scopo di vedere a quali sostanze il siero normale, il siero dei tubercolosi, i sieri immuni debbano il loro potere opsonizzante.

Come metodo di indagine adoperai il metodo che ho or ora proposto. Sperimentai poi su quantità di siero piuttosto ragguardevoli affine di eliminare gli inconvenienti che si hanno usando piccole quantità di siero, inconvenienti a cui andò incontro il Wright nelle sue esperienze, e che — come bene assodò Dean — lo condussero a conclusioni fallaci.

Ecco il mio procedimento:

Centrifugato il sangue prelevavo il siero, lo versavo in una grossa provetta e lo mettevo nel bagnomaria. Riscaldavo poscia tale siero prima a 56 gradi per 30 minuti, poscia a 61 per 15 minuti, finalmente a 68 per 10 minuti. Prima di ogni riscaldamento toglievo una piccola parte di siero e la mettevo da parte.

Determinavo allora il potere opsonico di questi sieri.

Tali mie esperienze, analogamente agli esperimenti degli altri studiosi testè accennati, mi condussero alle seguenti conclusioni:

A. *Pel sangue normale:*

1. Il potere opsonico del siero normale diminuisce fortemente riscaldando il siero a 56 gradi per 30 minuti: quindi nella sua più grande parte è dovuto al complemento.

2. Esso rimane invariato di poi anche riscaldando il siero a 61 gradi per 15 minuti: quindi la opsonina non esiste.

3. Il potere opsonico si abbassa ancor più riscaldando nuovamente il siero per 10 minuti a 68 gradi: vi ha quindi una sostanza termostabile a cui

si deve in piccola parte il valore opsonico: è questa certamente l'ambocettore di Erlich, come fu già riscontrato per altra via da altri autori fra i quali mi basti accennare Dean, Bulloch, Verstern.

4. Il potere opsonico del siero normale riscaldato a 68 gradi per 10 minuti perde completamente il suo potere opsonico e si comporta come la semplice acqua fisiologica.

B. *Pel sangue dei tubercolosi:*

1. Come pel siero normale anche il valore opsonico del siero dei tubercolosi è *dato in gran parte dal complemento.*

2. Non esiste una sostanza a potere opsonico che si dovrebbe distruggere a 61° (opsonina).

3. Nel siero dei tubercolosi esistono sostanze termostabili a proprietà opsoniche, in quantità variabile da siero a siero, e sempre in quantità scarsa analogamente a quanto fu messo in rilievo dalle ricerche di Bruck, Neisser, Citron ed altri.

4. Il potere opsonico del siero dei tubercolosi riscaldato a 68 gradi per 10 minuti è uguale a quello della soluzione fisiologica.

C. *Per quanto riguarda gli immun-sieri,* io sperimentai sul siero di individui a cui venivo praticando la cura specifica e specialmente di quelli che mi sembravano meglio reagire.

In questi io riscontrai fatti molto analoghi a quelli riferiti or ora pel siero normale e pel siero dei tubercolosi non trattati, e precisamente che il potere opsonico del siero di individui in via di immunizzazione è dovuto in buona parte al complemento, che non è dovuto in nessuna parte a una sostanza identificabile con la opsonina di Wright, che è dovuto pure in buona parte, variabile da caso a caso ma sempre ragguardevole, a sostanze opsoniche termostabili.

Si può pertanto dire ripetendo le idee di Levaditi e di altri: nel sangue dei tubercolosi (come in ogni altra infezione) che vengono acquistando un certo grado di immunità tali sostanze opsoniche termostabili vengono aumentando fortemente ed elevano così il *V. O.* È quindi naturale il supporre che progredendo il grado di immunità e con esso il tasso delle sostanze termostabili si arriverà ad avere un valore opsonico altissimo rappresentato in massima parte dalle sostanze fissatrici.

In base a queste esperienze io credetti di dover concludere in armonia con la maggior parte dei moderni studiosi: la opsonina non esiste, Wright ha introdotto un nuovo nome a indicare sostanze già prima conosciute.

Con questo cade la teoria opsonica?

Invero molti degli autori i quali pure ammettono la inesistenza della opsonina sostengono tuttavia una teoria opsonica in cui sostituiscono alla

opsonina di Wright, le sostanze opsoniche, comprendendo con questa denominazione tutte quelle sostanze note da tempo che si son viste ora possedere una particolare proprietà: favorire la fagocitosi.

Io credo pertanto che questo modo di interpretare i fatti biologici immunitarî non possa costituire il piano di una nuova teoria opsonica, sostituibile alla geniale e suggestiva teoria primitiva di Wright: ma solo io credo possa rappresentare una nuova modalità di interpretazione di un momento della difesa antibatterica, difesa il cui piano è certamente più vasto e più complesso.

Da tutto quanto ho detto risulta ben chiaro come sia fallace ed infondato il rapporto tra immunità e potere opsonico, come non possa il metodo opsonico servire allo studio sintetico dei fenomeni biologici immunitarî e quindi come sia errato il concetto che ancor oggi molti sostengono, che esso cioè ci dia tutto il valore della resistenza e della immunità contro le infezioni.

Esso però non va destituito di ogni importanza, anzi esso è veramente prezioso per lo studio di alcuni fenomeni biologici elementari, come ad esempio, le variazioni delle sostanze batteriotropiche presenti nei liquidi.

* * *

Venuto a tali considerazioni in riguardo alla ristretta e molto relativa importanza dei metodi opsonici nello esprimere il valore della lotta antimicrobica, io ho cercato di comporre un metodo che riassumesse e ci desse l'esponente di tutti i fattori immunitari che concorrono nella lotta dell'organismo umano contro il bacillo tubercolare.

E il problema mi è parso abbastanza facile e ben realizzabile; considerando come le sostanze batteriotropiche del siero normale e del siero dei tubercolosi e anche dei sieri immuni (come venne assodato dalle ricerche di molti moderni studiosi e da numerose esperienze da me pure condotte) non abbiano sul bacillo tubercolare alcun potere batteriolitico: tali sostanze si comportano cioè come sostanze atte a ledere più o meno i bacilli tubercolari nella loro vitalità e tossicità in modo da renderli più facilmente fagocitabili.

È evidente quindi come il processo della fagocitosi (preso nel suo senso più ampio) rappresenti tutto lo sforzo antitubercolare.

S presentava quindi facile il problema: aggiungere all'elemento sostanze *batteriotropiche* l'elemento *leucocita.*

E che l'elemento leucocita abbia grande importanza nello esprimere il *quantum* di difesa antibatterica può opporre un dato organismo, io lo illu-

strai con numerose esperienze di fagocitosi spontanea e di fagocitosi totale. Io non riporterò qui tali esperienze ma solo ne dirò i risultati:

1. I leucociti di individui normali sono dotati (in ambiente privo di sostanze opsoniche) di un potere fagocitico ragguardevole. I leucociti dei tubercolosi sono privi o quasi di tale potere fagocitico.

2. Posti di fronte a bacilli tubercolari sensibilizzati preventivamente con sostanze batteriotropiche, i leucociti normali esercitano una fagocitosi fortissima, i leucociti dei tubercolosi esercitano una fagocitosi molto debole e variabilissima da individuo a individuo.

3. P-olungando il tempo di contatto tra leucociti e bacilli, nell'interno nei leucociti normali appaiono ben presto fatti di batteriolisi sui bacilli tubercolari inglobati, nei leucociti dei tubercolosi questi fatti o non appaiono o appaiono solo — e scarsamente — dopo molto tempo.

Di poi confronti numerosi fatti tra il potere di resistenza antitubercolare datoci dal metodo opsonico che ho riferito più indietro e quello datoci dallo stesso metodo sostituendo però al mio leucocita il leucocita dell'individuo tubercoloso corrispondente, mi hanno dimostrato come il concetto che ci dà il metodo opsonico sulla resistenza antitubercolare sia non solo insufficiente ma anche spesso errato.

E tutto questo è ben naturale: una data quantità di sostanze opsoniche o, per essere più comprensivi, di sostanze batteriotropiche debbono avere una efficacia ben diversa se unite e coordinate con fagociti validi o con fagociti deboli.

Se un tale elemento (leucocita) ha importanza sì grande come elemento della fagocitosi e di conseguenza una parte sì ragguardevole nell'esprimere la lotta antitubercolare, esso deve bene essere preso in considerazione.

Sicuramente l'aumento o l'affievolimento della attività del fagocita avrà importanza nello accrescere o diminuire la resistenza organica tanto quanto l'accrescere o il diminuire delle sostanze batteriotropiche, tanto più quando oggi tutti tendono ad ammettere che le sostanze batteriotropiche sieno prodotti di secrezione dei fagociti stessi.

Ma tale metodo non doveva soltanto realizzare tutti gli elementi della fagocitosi, ma doveva anche realizzarli con lo stesso valore, con lo stesso meccanismo di azione e nelle stesse condizioni che si hanno nelle condizioni naturali. Giacchè ben diversamente si compie il processo della fagocitosi nel sangue normale e nel sangue dei tubercolosi, come mi è risultato dalle ricerche in proposito delle quali riporto qua solo le conclusioni.

1. Nel sangue normale si hanno nel plasma solo le sostanze opsoniche termostabili (in piccola quantità). Le sostanze termolabili sono tutte contenute nell'interiore dei leucociti.

2. Nel sangue dei tubercolosi si hanno nel plasma le sostanze opso-

Si vendono presso l'*Agenzia del Policlinico* per i signori abbonati al gior-

niche termostabili (in piccola quantità) e anche quasi nella loro totalità le sostanze termolabili.

Anche queste condizioni di cose doveva completare il mio metodo.

Riassumendo nel mio metodo dovevo impiegare il *leucocita* dell'individuo in esame e il suo *plasma* realizzato nelle identiche condizioni in cui si trova sul sangue circolante: in altre parole io dovevo ricostrurre *in vitro* il sangue quale è in *vivo*.

Tale metodo fondato essenzialmente sul processo della fagocitosi non può più chiamarsi un metodo opsonico, ma piuttosto un metodo *fagocitario*.

Ecco il mio metodo fagocitario.

Uso pe' miei esperimenti delle provettine di 5-6 mm. di lume, 5-6 cm. di lunghezza, munite di tappo di sughero paraffinato. Sulla parete è segnato con la lima il livello ove arriva una colonna di liquido del volume di $^{9}/_{10}$ di cc. In ognuna di queste pongo $^{3}/_{10}$ di cc. della seguente emulsione batterica:

bacilli tubercolari attenuati	0.01
sublimato corrosivo	0.03
citrato Na	2.25
soluzione fisiologica	1.50

Per saggiare il valore della fagocitosi (*V. F.*) quale si compie in un dato sangue, pungo il dito e raccolgo il sangue goccia a goccia nella provettina agitandola continuamente. Quando la miscela sanguigno-batterica è arrivata al segno inciso sulla parete, tappo la provettina, la affido a un piccolo agitatore e la pongo in termostato. Dopo un dato tempo (nel mio caso 15 minuti) la tolgo e con la miscela preparo alcuni vetrini che di poi fisso, coloro e sui quali faccio i conteggi analogamente a quanto si usa nei comuni metodi opsonici.

Subito risàlta la grande semplicità di tale mio metodo la quale pone al riparo da errori e permette di praticarlo con grande facilità e rapidità.

Richiamo ora l'attenzione sulla emulsione batterica.

Essa, astrazione fatta dal citrato di Na, è in tutto uguale alla emulsione bacillare che io uso pel mio metodo opsonico. Ricorderò in poche parole le sue proprietà: è una emulsione fatta con bacilli tubercolari molto attenuati e mantenenti sempre lo stesso grado di attenuazione, mantiene costante la percentuale dei bacilli in ogni esperienza, essa è facilmente rinnovabile in tutte le sue proprietà, si prepara una volta tanto e serve per un numero grandissimo di esperienze non essendo soggetta all'inquinamento da parte degli altri batterii.

A tale emulsione aggiungo il citrato di Na all'1.50 % (e quindi al 0.50 % nella miscela sanguigno-batterica).

Tale elemento anticoagulante — io lo dimostrai con un numero grandissimo di esperienze — realizza le seguenti condizioni:

a) Mantiene perfettamente incoagulato il sangue e mantiene ben fluida la miscela permettendo una perfetta ed omogenea mescolanza in ogni punto della massa.

b) Non porta danno nè azione favorevole all'attività leucocitaria.

c) Non altera le sostanze batteriotropiche.

d) Mantiene elementi cellulari e plasma sanguigno nelle stesse condizioni in cui trovansi nel sangue circolante.

Per tal modo io ho creduto di poter realizzare *in vitro* un sangue perfettamente identico — nei riguardi delle sue proprietà antibatteriche — a quello che scorre entro i vasi: solo è diluito di un terzo.

La prova indiretta di quanto asserisco io la ottenni coi seguenti esperimenti:

Determinavo il *V. F.* del sangue di un individuo col metodo fagocitario. Determinavo poscia il *V. O.* col mio metodo opsonico in cui però impiegavo anzichè il mio leucocita, il leucocita dell'individuo saggiato e in cui il siero veniva tolto dal cruore immediatamente dopo la estrazione del sangue affine di ottenere un siero a potere opsonico (per quanto fosse possibile) uguale al plasma.

I valori del *V. F.* e di tale *V. O.* si corrispondevano perfettamente.

Io pertanto potei concludere: *col mio metodo fagocitario ottengo realmente tutto il valore della fagocitosi quale avviene in condizioni naturali.*

Il valore fagocitario (*V. F.*) che io determino è evidentemente un valore relativo riferito a una emulsione batterica di una data concentrazione. Per dare ad esso un valore assoluto io rapporto il *V. F.* dell'individuo saggiato al *V. F*, normale: intendendo per tale la media dei *V. F.* di molti individui sani determinata una volta sola con la emulsione batterica che mi serve per le esperienze. A tale rapporto io dò il nome di indice fagocitario: *I. F.*

Evidentemente il *V. F.* e l' *I. F.* del metodo fagocitario corrispondono rispettivamente al *V. O.* e *I. O.* del metodo opsonico.

Con tale metodo io ottenni sempre dei risultati di una grande costanza. Nel sangue normale tale *V. F.* si presenta sempre molto basso: qui infatti il leucocita è coadiuvato nell'atto fagocitario solo dalle scarse sostanze opsoniche termostabili presenti nel plasma; nel sangue dei tubercolosi tale *V. F.* è variabilissimo da individuo a individuo, ma però sempre molto alto; qui infatti il leucocita è molto debole, ma è coadiuvato nell'atto fagocitario dalle sostanze opsoniche termostabili e dalle sostanze opsoniche termolabili che sono quasi nella loro totalità libere nel plasma.

III.

SCUOLA DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. EUGENIO ROSSONI

Sulla natura e patogenesi dei versamenti pleurici unilaterali nei cardiaci, nei cardiorenali e negli arteriosclerotici

per il dott. FRANCESCO FELIZIANI.

Circa la natura e la patogenesi del versamento pleurico unilaterale, per lo più destro, nei cardiaci, nei nefritici, negli arteriosclerotici, molta incertezza ha regnato per alcun tempo nel campo scientifico, e ancora pochi anni fa si scriveva che « *le affezioni cardiache inceppano la circolazione e provocano qualche volta lo sviluppo di una specie di pleurite somigliante all' idrotorace* ». Oggigiorno la maggioranza degli autori riserba il termine *d'idrotorace* ai versamenti pleurici bilaterali passivi, degli asistolici e dei nefritici scompensati, consistenti in una semplice transudazione sierosa, e quello di *pleurite* ai versamenti unilaterali di natura infiammatoria, cioè a dire aventi i caratteri dell'essudato. In genere, l'idrotorace, come l'edema diffuso, non sopravviene, nei nefritici e nei cardiaci, se non quando già questi trovinsi in un periodo avanzatissimo di astenia cardiaca, negli stadi finali della malattia; ed è infatti segno di prognosi gravissima per la durata ulteriore del male. Il versamento pleurico unilaterale si ha invece generalmente quando ancora l'affezione cardiaca o renale si trovi in discreto compenso o non s'accompagni per lo meno a grave iposistolia.

Al tavolo anatomico, nell' idrotorace semplice la pleura è solo leggermente opaca, senza briglie o essudati alla superficie; nella pleurite essa presenta invece il più delle volte una colorazione bruno-nerastra dovuta all'infarto soggiacente che per lo più è la causa diretta della flogosi pleurica, e inoltre essudati fibrinosi coagulati e qualche volta briglie poco resistenti, che aderiscono alle due facce opposte della pleura. Date queste differenti basi anatomopatologiche, è chiaro come anche differente debba essere il reperto clinico nelle due affezioni. È rarissimo infatti che nell'idrotorace il liquido salga al disopra dell' angolo scapolare inferiore; che il murmure sulla zona d'ottusità non si riveli affatto all'orecchio che ascolta; e sono rarissimi: l'egofonia, la broncofonia, il soffio bronchiale, lo spostamento degli organi finitimi; fatti invece frequenti nelle pleuriti di cui ci occupiamo.

Una caratteristica di queste pleuriti è data dal loro inizio lento e insi-

dioso, come dice il Rénon, e da una latenza più o meno grande dei sintomi spesso resi oscuri dalla concomitante dispnea cardiaca. Esse inoltre sono grandemente prevalenti nell'emitorace destro. Un criterio differenziale importantissimo fra queste pleuriti e l'idrotorace, è pure dato dall'esame chimico e citologico del liquido versato in cavità. Questo nell'idrotorace ha: peso specifico inferiore a 1015, quantità scarsa di albumina, assenza, o quasi, di fibrina, prova di Rivalta negativa. Nella pleurite in discorso ha invece tutti i caratteri fisici dell'essudato, che è inutile ripetere. L'esame citologico convalida ancor meglio le differenze. Troveremo infatti nel liquido dell'idrotorace cellule endoteliali; talora isolate, tal'altra riunite in gruppetti di due, tre e raramente più elementi, scarse emazie e scarsi linfociti (Widal et Revaut). La formula citologica del liquido nelle pleuriti di cui trattiamo, si ravvicinerebbe invece, secondo Barié, a quella delle pleuriti pneumococciche: cellule endoteliali, molti polinucleari, scarsi linfociti. Identico reperto ha ottenuto Beaufumé, mentre Rénon ha visto quasi costantemente i linfociti prevalere in numero sui polinucleari.

Il liquido versato, mai o quasi mai in forte copia, è per lo più in queste pleuriti, sieroso, citrino, poco coagulabile. Eccezionalmente Bouilland e Margueritte lo trovarono sanguinolento in due mitralici, Weill in una mitralica e Huchard in un aortico. Casi singoli di essudato purulento citano: il Bucquoy il Lancereux, il Taylor. Anche in questi casi è sempre prediletta la cavità pleurica di destra.

Ma tutte le cardiopatie organiche possono complicarsi, e nella stessa misura, con il versamento pleurico unilaterale prevalente a destra? Secondo il Duguet, il Troisier, il Budin, questa complicazione sarebbe più frequente nei mitralici. Il De Renzi su tredici casi descritti, l'ha riscontrata in otto mitralici e in cinque aortici. Il Bucquoy invece ha trovato ch'essa è più frequente negli aortici e negli arteriosclerotici, e Huchard descrive nel suo classico trattato, alcuni casi di *pleurite* per lo più destra, in aneurismatici e in arteriosclerotici. Kolisko, Morison ed altri autori hanno osservato qualche raro caso di pleurite unilaterale in individui affetti da insufficienza della polmonare. Un'altra categoria, invero meno numerosa, di versamenti pleurici unilaterali nei cardiopazienti, è quella che si collega col morbo di Bright associato con l'ipertrofia semplice del cuore, con le cardiopatie arteriose; con l'arteriosclerosi diffusa. Di essi s'è occupato specialmente il Frerichs il quale ha constatato, per certi caratteri clinici, queste forme essere piuttosto transudative che flogistiche.

Del resto vi sono stati e vi sono molti autori i quali sostengono che il versamento liquido nella pleura destra dei cardiaci e degli arteriosclerotici, sia per la maggior parte delle volte un transudato. E già circa il 1860, l'illustre clinico di Roma, Guido Baccelli, accennava all'idrotorace prevalente-

mente destro come deuteropatia dello scompenso cardiaco, nella sua classica opera: *Patologia del cuore e dell'aorta*, che è gloria luminosa della nostra scuola romana. Nel 1893 il Tusa descrisse due casi d'idrotorace destro, in due cardiaci con vizio combinato della mitrale e dell'aorta, fortemente scompensati e con accentuato sfiancamento del cuore destro. In ambedue i casi, il liquido, a peso specifico basso, conteneva poca albumina ed era privo di fibrina. Più tardi si ritornò al concetto della natura flogistica del versamento, e per esso militarono, riferendo numerosi casi clinici: Peter, Saint-Philippe, Duguet, Vergely, e il Villani in Italia.

Fra i trattisti erano per questa ipotesi Huchard e Strumpell; propendeva invece per la natura transudativa del versamento l'Eichörst. Nel 1899 vide la luce un accurato lavoro del Cianni, della Clinica di Roma, e in esso l'autore, sulla scorta di nove casi clinici dei quali tre confortati dal reperto anatomo-patologico, sostiene con valide prove, che tutti quei versamenti unilaterali i quali nel corso di una cardiopatia si stabiliscono lentamente, senza alcuna reazione febbrile, senza dolore, e mentre a destra assumono proporzioni elevatissime e tali che il cavo pleurico può essere fortemente disteso e il polmone atelettasico, a sinistra mancano completamente o quasi, altro non sono se non dei transudati da stasi circolatoria. Nel 1907 il Beaufumé, basando la sua opinione sullo studio di 19 casi, afferma che esistono due grandi varietà di versamenti pleurici unilaterali nei cardiaci, nei nefritici e negli arteriosclerotici, e cioè: la infiammatoria e la transudativa. Questa sarebbe, secondo l'autore, assai più frequente della prima, e da essa si distinguerebbe per la insorgenza subdola, durante il periodo di scompenso della malattia principale, con preferenza nel torace destro, nelle cardiopatie arteriose e nelle nefrocardiopatie.

Inoltre la quantità del versamento sarebbe quasi sempre assai lieve, con scarsi sintomi fisici obbiettivi. Nel liquido, per solito giallo-citrino, talora leggermente ematico, v'è scarsa e tardiva formazione di coagulo fibrinoso dopo estratto. Importantissimo è l'esame citologico di questi transudati, che secondo Widal e Ravaut avrebbero la stessa formula degli idrotoraci bilaterali, con numerose cellule endoteliali isolate o riunite a placche, alcuni piccoli mononucleari, rari polinucleari e rare emazie.

Più tardivamente, spesso, dopo questo stadio di predominante desquamazione, è dato di osservare una leggerissima reazione pleurica secondaria, caratterizzata dall'apparizione di polinucleari un po' più abbondanti e da un certo numero di macrofagi contenenti globuli rossi e residui di globuli bianchi disfatti. In uno stadio più avanzato ancora, non si trovano più placche endoteliali, ma poche cellule isolate e discreta quantità di grossi mononucleari e soprattutto di linfociti. Si avrebbe dunque in questi casi una vera e propria trasformazione dell'idrotorace semplice in essudato pleuritico. Il Cardarelli tratta recentemente dell'argomento nelle sue pregiate « Lezioni

di Patologia e Clinica medica. » Egli già nel 1888 aveva comunicate all'Accademia medico-chirurgica di Napoli alcune osservazioni di *pleurite destra nei cardiaci e specialmente negli aortici*, e sempre, nel liquido che spesso presentavasi emorragico, aveva rinvenuti i caratteri d'un essudato. Attualmente, dopo successivi casi clinici occorsigli, egli ritiene invece che questi versamenti pleurici nei cardiopazienti, altro non sieno se non dei transudati e quindi debba parlarsi non di pleurite ma d'idrotorace unilaterale. L'autore basa la sua opinione sopra un reperto d'autopsia che vedremo fra poco, e sui seguenti caratteri della complicazione pleurica: 1° Individui avanzati negli anni, per lo più aortici, arteriosclerotici o nefritici; 2° Insorgenza brusca con repentino aggravamento dei fenomeni cardiopatici; 3° Miglioramento altrettanto subitaneo, ma temporaneo, dopo successive toracentesi; 4° Liquido pleurico citrino, limpido, povero di fibrina, spesso ematico, mai purulento; 5° Accentuato turgore delle giugulari; 6° Scadimento notevolissimo delle forze, profonda idremia.

Quanto alla patogenesi di questo idrotorace unilaterale, i più invocano la stasi nel territorio dell'azigos, basandosi fondamentalmente su quel mirabile meccanismo di tentato compenso circolatorio che il clinico di Roma già nel 1860 lucidamente dimostrava avvenire per l'azigos, la semiazigos, le intercostali e le anastomosi loro, ogni qualvolta un tumore del mediastino o l'aneurisma della parete posteriore dell'aorta ascendente producessero una compressione sulla vena cava discendente, così forte talora, da giungere sino alla obliterazione del lume di essa. E così il Tusa crede si tratti di un inginocchiamento della grande azigos sul bronco destro, in seguito a stiramento prodotto su di essa dal cuore destro dilatato e spostato. Nello stesso fenomeno trova l'origine del transudato pleurico destro il Gianni (1899) ed egli convalida le proprie idee con la descrizione, sui nove casi clinici occorsigli, del reperto necroscopico dei tre seguiti da morte. Reperto che è identico a quello d'un caso riportato, come vedremo, dal prof. Cardarelli. Beaufumé crede che l'orecchietta destra o la cava eccessivamente dilatate nel periodo asistolico, comprimano le vene polmonari dell'ilo destro producendo una congestione polmonare destra, donde la produzione del transudato nella pleura.

Il Cardarelli in un caso riferentesi ad un uomo di 68 anni, morto per insufficienza aortica e grave ipertrofia eccentrica del cuore, trovò la pleura destra liscia, senza traccia di flogosi, e il liquido in essa versato era sieroso-citrino, leggermente ematico. La grande azigos si mostrava, sino allo sbocco della 4ª vena intercostale, di una eccezionale grossezza e più in basso normale.

Le quattro prime vene intercostali apparivano fortemente dilatate, in specie verso lo sbocco nell'azigos; le intercostali inferiori si presentavano normali. Fortemente dilatata pure la cava superiore e l'orecchietta destra,

insufficiente la tricuspide, ristretto il ventricolo destro, eccentricamente ipertrofico e sfiancato il sinistro.

Non si può evidentemente negare che qui la ragione del versamento risieda nella stasi della cava superiore e dell'azigos. Ma il Cardarelli stesso si domanda: È sempre questo il modo di prodursi dell'idrotorace destro nelle affezioni di cuore? E perchè, mentre si ha una stasi notevole nel sistema della cava superiore, manca nell'inferiore? E come va che spesso solo nel territorio dell'azigos avviene la stasi e non in altri territori venosi pure affluenti alla cava superiore? Per quale ragione inoltre il fatto è più frequente nei vizi aortici che nei mitralici, anche quando quelli non dieno luogo a cospicui fatti di stasi venosa? Malgrado tali incertezze per ora insolubili, l'autore crede ad ogni modo che la genesi di questi versamenti pleurici debba andare sempre ricercata nella stasi della grande azigos.

Con maggiore chiarezza spiegano il meccanismo di formazione dei versamenti pleurici unilaterali nei cardiaci, nei nefritici, negli arteriosclerotici, quegli autori i quali, almeno nella maggior parte delle volte, propendono più per la qualità essudativa che per la transudativa del liquido versato in cavità. Ma la patogenesi di queste pleuriti non si può ricollegare ad un fattore unico. Qualche volta sembra che una pericardite, concomitante col vizio cardiaco, abbia una grande influenza sullo sviluppo della flogosi pleurica, la quale allora risiederebbe con prevalenza a sinistra, e di questa opinione è il Saint-Philippe. Altre volte, secondo Peter e Villani, il punto di partenza va ricercato in una periepatite consecutiva alla congestione epatica del fegato da stasi, e allora l'affezione pleurica sta costantemente a destra. Spesso la patogenesi di queste forme deve ricercarsi in uno stato irritativo della sierosa conseguente ad alterazione del parenchima polmonare soggiacente: stasi polmonare, edema polmonare acuto, come opinano Huchard, Potain, Duflocq; e talora vere e proprie complicazioni di polmonite e broncopolmonite, con focolai juxtapleurici. Ma la causa diretta di gran lunga più frequente è data dagli infarti emorragici polmonari, cosa già da un pezzo messa in evidenza da Vulpian, Charcot, Duguet, Barié, Rénon, e da altri. Questi infarti sarebbero in special modo provocati dalle lesioni dell'orificio auricolo-ventricolare sinistro, soprattutto dalla stenosi, nella quale i coaguli ivi formatisi diverrebbero facilmente sorgente di piccoli emboli polmonari. Il conseguente versamento pleurico è per lo più sieroso, e qualche volta emorragico. Altri autori, come il Bucquoy, dànno il primo posto, nella produzione di questi infarti, alle affezioni aortiche e all' arteriosclerosi; nel qual caso l'infarto può originarsi da trombosi di una piccola arteria lobulare affetta da arteriosclerosi.

Quanto alla patogenesi della pleurite unilaterale complicante il morbo di Bright, la spiegazione di essa si ricollega con quanto è stato detto testè;

infatti quasi tutti gli stati nefritici a decorso cronico non sono disgiunti da lesioni cardiache e spesso arteriosclerotiche di notevole entità.

Ho raccolto le seguenti osservazioni cliniche:

Osservazione I. — C... M..., di anni 40, Policlinico, VIII Padiglione. Ha contratto lues da giovine, da tre mesi accusa tosse, affanno, dolore retrosternale. L'inferma è dispnoica, cianotica; con la tosse emette da circa dieci giorni un espettorato emorragico. Cuore fortemente ipertrofico. Primo tono soffiante, in specie alla punta; secondo rinforzato e soffiante alla base, specie sul focolaio aortico.

L'aorta, ectasica, è palpabile dal giugulo; danza carotidea, polso della radiale duro, scoccante. Edemi degli arti inferiori. Nel torace destro v'è una zona d'ottusità idrica che giunge in alto a circa due dita sopra l'angolo scapolare inferiore. Ivi il murmure ed il fremito vocale tattile sono fortemente ridotti. L'inferma muore dopo alcuni giorni per una sopravvenuta condrite e pericondrite luetica del laringe, seguita da edema della glottide e asfissia. Durante la degenza, nelle urine si trovò costantemente albumina, e nel sedimento furono riscontrati: leucociti, emazie, cilindri ialini e cilindri ematici. Con la toracentesi praticata una volta, furono estratti 600 cmc. di liquido discretamente ematico, il cui esame, più volte ripetuto mediante precedenti e successive punture esplorative, dette sempre i seguenti risultati: *Peso sp.* 1026-1018. *Coagulazione* pronta. *Albumina:* 18 $^0/_{00}$. *Reazione di Rivalta* debolmente positiva. *Es. cit.*: emazie abbondanti, linfociti e polinucleari in notevole quantità, discreto numero di cellule endoteliali, talora riunite in placche di 5-6 elementi.

All'autopsia furono trovati nel polmone destro infarti multipli e sottopleurici, con pleurite reattiva. A sinistra: nulla.

Osservazione II. — D... L..., di anni 66, Policlinico, VIII Padiglione. Anamnesi negativa per la lues, per l'alcoolismo, pel reumatismo articolare acuto, ecc. Da cinque mesi: dispnea da sforzo, edemi agli arti inferiori, cardiopalmo. In questi ultimi tèmpi tali fatti si sono aggravati; la diuresi è copiosa, con urine chiare, l'alvo piuttosto diarroico, la digestione difficile. All'ingresso è dispnoico, cianotico, con notevoli edemi degli arti inferiori. Regione precordiale ectasica, ictus della punta diffuso e scuotente, fortemente spostato in basso e all'esterno (7° spazio sull'ascellare anteriore). Aia fortemente ingr[illegible]ita, primo tono soffiante alla punta, secondo impuro, rinforzato, metallico sull'aorta. La pulsazione delle carotidi, e delle omerali alla piega del cubito è visibile in modico grado. Polso radiale duro, scoccante. Urine: chiare limpide; *p. sp.* 1011 *albumina*: 1 ½ $^0/_{00}$. Nel sedimento: molti batteri, qualche leucocito e rare emazie. In corrispondenza del torace destro v'è una zona d'ottusità che ha il limite superiore tre dita sopra l'angolo scapolare inferiore. In corrispondenza di esso il fremito vocale trovasi abolito e v'è apnea. Dopo adatta cura tutti i sintomi della cardiopatia migliorano notevolmente.

Eseguita la torancesi, si estrae circa un litro e mezzo di liquido pleurico avente i seguenti caratteri: *Colore* citrino, leggermente torbido; pochi minuti dopo l'estrazione, si forma nella provetta un grosso coagulo fibrinoso. *Peso specifico*: 1028. *Albumina* 24 $^0/_{00}$. *Prova di Rivalta* positiva. *Es. cit.*: poche cellule endoteliali, scarse emazie, numerosi linfociti e polinucleari con lieve prevalenza dei primi.

Osservazione III. — M... A..., di anni 61, Policlinico, VIII Padiglione. Nulla nel gentilizio. Contrasse lues a 26 anni; a 41 ebbe un reumatismo articolare acuto. Strenuo bevitore e fumatore. Da circa due anni accusa affanno, cardiopalmo, edemi agli arti inferiori. Questi disturbi si andarono a poco a poco successivamente aggravando. L'infermo è cianotico, con nutrizione scadente. L'aia cardiaca è fortemente aumentata, la punta batte al 6° spazio sull'ascellare anteriore. Si ascolta un soffio in primo tempo alla punta; il secondo tono è rinforzato alla base. Polso piccolo, frequente. Nelle urine circa il ½ $^0/_{00}$ di albumina, molti batteri, alcune emazie, pochi leucociti, assenza di cilindri. La quantità delle urine varia da 1000 a 1800 cmc. al giorno. Alcuni giorni dopo il suo ingresso l'infermo divenne più cianotico e abbattuto del solito, con dispnea accentuata e tosse stizzosa accompagnata da un escreato siero-mucoso, viscido, misto a chiazze di sangue. Contemposaneamente si notò nella pleura di destra un versamento copioso con limite ruperiore a due dita circa sopra la punta della scapola. In corrispondenza della zona ottusa: abolizione del fremito vocale e apnea.

Con la puntura esplorativa e con la toracentesi (1800 cmc.) si ebbe costantemente un liquido giallastro leggermente torbido, nel quale dopo qualche minuto si formava il coagulo fibrinoso. Il suo *peso sp.* = *1021*. Vi si trova p *25* $^0/_{00}$ *di albumina*. La *prova di Rivalta è positiva*. All'*esame citologico*: iloche cellule endoteliali. Polinucleari e linfociti abbondanti, quasi in eguale proporzione.

Osservazione IV. — C... B..., di anni 77, Policlinico, VIII Padiglione. Strenuo bevitore, non contrasse lues nè altre malattie degne di nota. Da due mesi accusa: debolezza generale, dispnea da sforzo, spesso cardiopalmo, diuresi scarsa. L'infermo ha nutrizione scadente, senilità avanzata, edemi scrotali e degli arti inferiori.

È discretamente cianotico e dispnoico. Grave ipertrofia di cuore, toni deboli su tutti i focolai. Aorta ectasica, pulsazioni carotidee e delle arterie degli arti, ben visibili. Polso alla radiale duro, scoccante, aritmico. All'esame del torace destro si nota una ottusità idrica con limite superiore circa tre dita sopra la punta della scapola. Ivi il fremito vocale è alquanto ridotto e il murmure abolito. Le urine sono scarse, giallo scure, hanno il ½ per 1000 di albumina, e nel sedimento vi sono: cilindri ialini e granulosi, cellule renali e vescicali, qualche leucocito, rare emazie. La toracentesi eseguita due volte, dà complessivamente due litri di liquido con i seguenti caratteri: *Colore* citrino limpido. Dopo 5 minuti è coagulato nella siringa. *Peso sp.* 1022. *Albumina* 20 $^0/_{00}$. *Prova di Rivalta* positiva. *Es. cit.*: emazie numerose, scarse cellule endoteliali, pochi polinucleari, abbondanti linfociti.

Osservazione V. — C... C..., di anni 45. Ospedale di Santo Spirito. Discreto bevitore, nulla dal lato ereditario. Non contrasse lues nè altre malattie degne di nota. Circa un mese fa notò improvvisamente edemi al viso, agli arti inferiori, allo scroto; quindi sopravvennero: leggere cefalee, diarrea profusa, talora leggeri disturbi digestivi. La diuresi è abbondante, con urine chiare. L'infermo è pallido, la nutrizione discreta, ha edemi palpebrali, malari, degli arti inferiori. Il cuore è ipertrofico, il primo tono impuro su tutti i focolai, il secondo notevolmente rinforzato sull'aorta. Pulsazioni carotidee visibili, polso radiale duro, teso, quasi scoccante. All'esame delle urine si ha: *Quantità media nelle 24 ore*: 2000 cmc. *Peso sp.* 1010. *Reaz.* acida. *Albumina*: 5 $^0/_{00}$. *Sedim*: Cilindri granulosi, cellule renali, leucociti, qualche emazia. Pochi giorni

dopo l'ingresso dell'infermo si nota presenza di liquido alla base del torace sinistro, senza alcun aggravamento dei sintomi generali e speciali. Le punture esplorative han dato i seguenti risultati: *Liquido* giallo-chiaro leggermente torbido. Coagulazione pronta, *Peso sp.*: 1018. *Albumina*: 16 °/₀₀. *Prova di Rivalta* positiva. *Es. cit.* Linfociti polinucleari quasi nelle stesse proporzioni, scarse cellule endoteliali.

Osservazione VI. — B... G..., di anni 69. Policlinico, VIII Pad. Strenuo bevitore e fumatore. Vecchio luetico. Non ha avuto altre malattie degne di nota. Da qualche anno accusa: debolezza generale, cardiopalmo, affanno, talora cefalee e conati di vomito. Ha pure frequenti diarree a forma dissenterica. La diuresi è piuttosto scarsa. È pallido, la nutrizione scadente. Il cuore è fortemente ipertrofico e l'ictus della punta raggiunge l'ascellare anteriore circa al 3° spazio. I toni sono abbastanza netti sulla punta, il 2° è soffiante ed ha carattere metallico, sul focolaio aortico. Pulsazioni evidenti delle carotidi e delle omerali. Polso della radiale: frequente, duro, celere. Nell'urine: poca albumina, scarsi cilindri ialini ed epiteliali. Qualche mese dopo l'ingresso del malato, senza che nessun segno obbiettivo lo rivelasse, fu delimitata nel torace destro una zona d'ottusità con livello superiore a circa tre dita sopra l'angolo scapolare inferiore. In corrispondenza di essa il fremito vocale è assai diminuito e il murmure quasi spento. La puntura esplorativa e la toracentesi eseguita due volte (1200 cmc. di liquido complessivamente) hanno sempre dato: *Liquido* giallo-verdastro, limpido. Coagulazione pronta. *Peso sp.*: 1018. *Albumina*: 20 °/₀₀. *Prova di Rivalta* positiva. *Es. cit.*: Rare cellule endoteliali, numerosi linfociti, scarsissimi polinucleari.

Osservazione VII. — S... A..., di anni 64. Policlinico, Istituto di Patologia Speciale Medica. Nulla nel gentilizio, non bevitrice, nega lues. Ha avuto 11 parti normali e due aborti. Non ha sofferto altre malattie degne di nota. Da circa tre mesi accusa affanno e cardiopalmo. Più tardi comparvero edemi agli arti inferiori accompagnati da una scarsa diuresi. L'inferma è pallida, adiposa; ha modica cianosi dei pomelli, dei prolabi e delle dita, modica dispnea. Il cuore è notevolmente ipertrofico, l'azione cardiaca aritmica; il 1° tono è impuro alla punta; sul focolaio aortico è soffiante e aspro. Il 2° rinforzato alla base, in specie sull'aorta. Fegato leggermente ingrandito. Urine pallide; la loro quantità varia da 1000 a 2000 cmc. nelle 24 ore. Vi è abbondante albumina, zucchero assente, peso sp. 1016, reazione acida. Nel sedimento: cilindri ialini, qualche leucocito, cellule vescicali. Al terzo o quarto giorno di degenza nel padiglione, senza che la malata ne avvertisse alcun disturbo subbiettivo, si nota un versamento liquido nel cavo pleurico di destra, con livello superiore due dita circa sopra la punta della scapola. Il liquido appare leggermente ematico limpido. Il peso specifico è di 1020, l'albumina: 18 °/₀₀, la prova di Rivalta è positiva. La coagulazione avviene dopo 5 minuti circa. Nel sedimento sono abbondanti emazie e linfociti, scarsi polinucleari e discreta quantità di cellule endoteliali.

***

Riassumendo, nelle sette osservazioni surriferite si tratta: di nefrite cronica, con arteriosclerosi, endoaortite e ipertrofia di cuore, nei casi 5° e 7°; di endoaortite luetica con ectasia e insufficienza valvolare, arteriosclerosi dif-

fusa, nefrite cronica, nei casi 1° 4° e 6°; finalmente: di insufficienza mitralica, ipertrofia di cuore, arteriosclerosi diffusa, nei casi 2° e 3°.

Questi risultati ci dimostrano che negli aortici e negli arteriosclerotici le pleuriti unilaterali sono più frequenti di quello che non credessero Duguet, Troisier, Budin, De-Renzi ed altri, e ci pongono perfettamente d'accordo con quanto in contrario sosteneva Bucquoy, e cioè che la pleurite unilaterale si trovi con maggior frequenza negli aortici e negli arteriosclerotici, che non nei mitralici. Per quanto riguarda il lato in cui si produce il versamento, anche noi, come gli altri autori che si sono occupati di queste forme, lo abbiamo rinvenuto con grande prevalenza a destra. Di sette casi descritti, in un solo il liquido occupava la pleura sinistra, e trattavasi di un nefritico con arteriosclerosi diffusa; nel quale però i fatti renali prevalevano di gran lunga sulla sindrome dell'arteriosclerosi generalizzata che in verità non aveva ancora raggiunto un grado notevole di sviluppo. Fu possibile avere il reperto anatomo-patologico in uno solo dei casi osservati (1°), e in esso si rinvenne nella pleura destra una vera e propria organizzazione reattivo-flogistica attorno a focolai sottopleurici di tessuto polmonare necrosato in conseguenza di infarti emorragici del polmone. La pleura sinistra era sanissima.

Circa i caratteri semeiotici e clinici di queste forme di versamento pleurico, abbiamo visto come in tutti i casi osservati il loro inizio fu subdolo, insidioso, senza fatti notevoli di compressione sul polmone o sul mediastino, e come, mai il livello superiore del liquido s'innalzò a più di tre dita sopra l'angolo scapolare inferiore. Il sospetto della presenza del versamento sorgeva ogni volta in noi, sia dopo una emoptoe, con dolore toracico talora violento, lieve cianosi e dispnea: fatti denotanti l'infarto polmonare; sia, in assenza di ogni sintoma clinico, dopo ripetuti esami sistematici del malato. Gli altri sintomi non differiscono o differiscono poco da quelli delle comuni pleuriti primitive, e si ha anche in queste forme generalmente una perfetta ottusità idrica corrispondente alla zona del liquido, con forte riduzione del murmure e spesso apnea; talora sono avvertibili il soffio bronchiale, l'egofonia, la broncofonia. Piuttosto di rado lo spazio semilunare di Traube è ridotto e pure raramente è possibile mettere in evidenza l'ottusità paravertebrale. La rarità e la tenuità di questi due segni clinici nei versamenti pleurici di cui ci occupiamo; mentre essi sono frequentissimi e notevoli nelle comuni pleuriti, dipende certamente dalla minor quantità di liquido che nei casi da noi considerati si versa nel cavo pleurico. In quasi tutti i casi si ebbero leggere elevazioni febbrili.

Come vedesi, i caratteri clinici che abbiamo trovati nelle nostre osservazioni, i quali collimano perfettamente con quelli che gli autori già citati descrivono come propri delle pleuriti nei cardiaci e nei cardiorenali, mentre somigliano in parte a quelli notati dal Gianni ne' suoi nove malati, sono ben

diversi da quelli che il Cardarelli riferisce come tipici dell'idrotorace unilaterale. V'è di comune: l'età tarda dei pazienti che ne sono affetti; ed è naturale, trattandosi di malattie le quali con grande preferenza colpiscono individui avanzati negli anni. A differenza di quanto il prof. Cardarelli osservò ne' suoi malati, nei nostri casi e in quelli citati dal Beaufumé, da Huchard, dal Gianni e da altri, l'insorgenza della complicazione pleurica fu subdola e graduale, ed essa non si verificò mai nel periodo di scompenso profondo della malattia principale. Anzi si può dire che una caratteristica di questi versamenti pleurici consista appunto nell'insorgere durante un periodo di discreto relativo benessere dell'infermo.

Per ciò che riguarda le qualità macroscopiche del liquido, nelle nostre osservazioni esso fu il più delle volte citrino limpido; qualche volta leggermente opaco, e in un sol caso discretamente ematico. La tinta ematica fu riscontrata invece con grande frequenza dal Cardarelli nelle sue osservazioni.

Interessantissima è pure la ricerca fisica, chimica e citodiagnostica del versamento per stabilire se esso sia di natura flogistica o transudativa. Il prof. Cardarelli non si occupa di questa ricerca nelle osservazioni di cui parla nelle sue lezioni cliniche; eppure egli stesso scrive che in precedenti osservazioni di casi simili aveva basato la diagnosi di pleurite unilaterale in special modo sulle ricerche fisiche, chimiche, citologiche del versamento liquido.

Nei sette casi da me descritti, tutte le volte, non più tardi di 10-15 minuti primi dopo l'estrazione del liquido, s'era già formato in seno a questo un coagulo fibrinoso che occupava quasi tutta l'altezza e il diametro del liquido stesso nella provetta in cui era stato versato. Il coagulo aveva aspetto biancastro-opaco e imprigionava nelle sue maglie gli elementi figurati del liquido. In tutti i casi il peso specifico del versamento oscillò fra 1016-1028, e la quantità di albumina fra un minimo di 11 ed un massimo di 24 °/₀₀. Sempre positiva fu la prova di Rivalta. L'esame citologico eseguito sul sedimento mediante le comuni colorazioni, previo fissaggio in alcool ed etere, dopo rapida centrifugazione del liquido, fornì i seguenti dati: nel primo caso, emazie abbondanti, cellule endoteliali, linfociti scarsi, polinucleari in discreto numero. Negli altri casi: scarse cellule endoteliali, solo eccezionalmente riunite a gruppi; linfociti, polinucleari, a volte in quantità quasi uguali, a volte con prevalenza dei secondi sui primi. I risultati delle esposte ricerche, a me sembra che stiano nettamente a denotare la natura essudativa del versamento pleurico in tutti i casi sopra descritti.

Nelle sette osservazioni riportate, adunque, io credo si possa senza esitazione parlare di pleurite, e in nessuna di esse d'idrotorace unilaterale. Inoltre a me sembra che anche fra i casi dal Tusa e dal Beaufumé descritti come forme d'idrotorace unilaterale nei cardiopazienti e nei cardionefropazienti non

si possa con sicurezza affermare che molti di essi non appartengano piuttosto alla categoria delle pleuriti. Infatti alcuni caratteri riportati dai suvvisti autori, come: la insorgenza subdola, il livello basso del liquido, la presenza di fibrina e il peso specifico alto, la frequente presenza e talora abbondanza di linfociti e di polinucleari nel liquido stesso, non fanno essi pensare all'origine flogistica, più che transudativa, del versamento?

Si accordano invece assai meglio con la natura e la genesi dell'idrotorace, per i caratteri clinici (chè non sono dati i fisici, chimici e microscopici del liquido) le osservazioni riportate dal prof. Cardarelli, e nelle quali il versamento si produsse repentinamente, sempre durante il periodo finale della malattia, con sintomi gravissimi, spesso di poco precursori della fine. Ma anche qui a me sembra non sufficientemente provato che si trattasse sempre d'idrotorace e mai di pleurite unilaterale, anche dando il massimo valore al reperto necroscopico dall'illustre professore riportato in un caso; sia perchè l'insorgenza dei fattori patogenetici della flogosi pleurica mi sembra possibile anche nel periodo di forte scompenso delle malattie delle quali ci occupiamo, nel qual periodo è anche facile concepire la ragione di un brusco affermarsi di sintomi relativi alla complicanza; sia anche, perchè lo stesso prof. Cardarelli, in casi osservati alcuni anni innanzi con la medesima sintomatologia clinica dei recenti, aveva dovuto riconoscere, in seguito all'esame del versamento, trattarsi di pleurite e non d'idrotorace unilaterale. E così non mi pare possa escludersi senz'altro che si trattasse di pleurite anche in qualche caso di quelli descritti dal Gianni.

Abbiamo già parlato della patogenesi di queste forme, e visto che essa è assai complessa e spesso molteplice; e come, per quanto riguarda l' idrotorace unilaterale, essa sia ancora coperta da una fitta oscurità, appena rischiarata dall'invocato, incerto, per quanto geniale, meccanismo dell'azigos (è il professore Cardarelli che addita giustamente agli studiosi questi dubbi difficili a dissipare). Meno oscura, come abbiamo già osservato precedentemente, è la genesi della pleurite unilaterale, e in questa ha certamente una capitale importanza produttiva l'infarto polmonare, come chiaro risulta dal reperto necroscopico della osservazione I, da me riferito. E circa la produzione dell'infarto, mi sembra debba essere tenuta in buon conto l'ipotesi del Bucquoy, secondo la quale nelle affezioni aortiche e nelle arteriosclerotiche (tutti i nostri infermi erano, in grado più o meno avanzato, arteriosclerotici) l'infarto avrebbe spesso origine direttamente da trombosi di una piccola arteria lobulare sclerotica del polmone, invece che da un embolo d'origine endocardica. Tale ipotesi infatti spiega esaurientemente come possano insorgere reazioni pleuritiche nei malati di cui ci occupiamo, anche senza i sintomi clinici caratteristici dell'infarto polmonare, questo potendo derivare in tal caso da piccole trombosi sottopleuriche uniche o multiple, di esili rami arteriosi, in

modo che, data la sua piccola estensione, non provocherebbe una evidente sintomatologia clinica subbiettiva.

Per concludere: il modesto numero delle osservazioni cliniche da me riportate, per quanto costantemente contrarie, non mi autorizza certamente a negare l'esistenza dell'idrotorace unilaterale nei cardiaci, nei cardiorenali, negli arteriosclerotici, Anche un numero maggiore di osservazioni negative non basterebbe per giungere al risultato anzidetto, e sarebbe vana presunzione contrariare fatti constatati da osservatori come il prof. Cardarelli, e la cui genesi si ricollega al mirabile meccanismo dell'azigos, così genialmente lumeggiato da Guido Baccelli.

Credo però di potere affermare con sicurezza essere esagerata l'opinione di coloro i quali negano addirittura queste forme di pleuriti, per farle rientrare nel novero degli idrotoraci.

Le osservazioni da me riportate, sulla base dell'esame clinico del malato, corredato dal reperto fisico, chimico, citologico del versamento e in un caso dal necroscopico, mi permettono di concludere che: nei cardiaci, nei cardiorenali e negli arteriosclerotici esiste una pleurite unilaterale fortemente prevalente a destra, la cui frequenza è certamente superiore a quella dell'idrotorace unilaterale.

BIBLIOGRAFIA.

1. Baccelli. *Patologia del cuore e dell'aorta.* Roma, 1863-64.
2. Barié. *Les épanchements pleuraux chez les cardiaques.* Semaine médicale, 22 janv. 1902.
3. Rénon. *La pleurésie droite latente sus-diaphragmatique des cardiaques.* Journ. des Praticiens, 6 juin. 1903.
   Id. *La pleurésie droite des cardiaques.* Bull. méd., 20 mai 1905.
4. Huchard. *Trattato clinico delle malattie del cuore e dell'aorta.*
5. Boucquoi. *La pleurésie dans les maladies du coeur.* La France médicale, 25 nov. 1882.
6. S. Tusa. *Su due casi di idrotorace unilaterale destro in individui cardiopatici.* La Riforma medica, t. III, n. 793.
7. Letulle. *L'inflammation*, p. 265.
8. Cardarelli. *Lezioni di patologia e clinica medica.* 1907.
   Id. *L'idrotorace destro nelle cardiopatie; sua importanza e patogenesi.* Giorn. intern. delle scienze mediche, 1894, p. 241.
9. Beaufumé. *L'hydrothorax unilatéral des cardiaques, des brightiques et des artério-scléreux.* Thèse de Paris, 1907.
10. Widal et Ravaut. Semaine médicale, 1900, p. 227.
11. W. Ettingler. *Sur la valeur de l'examen cytoscopique des transudats et des exudats.* Sem. méd., 1908.
12. R. Saint-Philippe. *Des relations de la pleurésie avec les affections organiques du coeur.* Mém. et Bull. de la Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux, 30 mars 1883, p. 161.

13. BARJON et CADE. *Formule cytologique spéciale des pleurésies par infarctus chez les cardiaques.* Province méd., 6 juillet 1901.
14. POTAIN. Semaine méd., 1883.
15. BOUILLAND, MARGUERITTE, WEILL, LANCEREUX, TAYLOR, DUGUET, TROISIER, BUDIN, RENVERS, DE-RENZI, KOLISKO, MORISON, FRERICHS, citati da BARIÉ nel lavoro già riferito (n. 1).
16. A. SIGNORELLI. *Contributo allo studio citologico dei versamenti liquidi infiammatori delle diverse sierose.* Policlinico, 1903.
17. STRÜMPELL. *Tratt. di pat. spec. medica.* Vol. 2°, p. 12.
18. DELAIGNE. *De la diurèse consécutive à l'évacuation des épanchements pleuraux dans les affections du coeur.* Th. de Paris, nov. 1906.
19. GEHRARDT. Congrès de Berlin, 1886.
20. LEYDEN e KLEMPERER. La Clinica contemporanea. Vol. IV, parte I, p. 71. Vol. IV, parte III, p. 80.
21. ROBERT. *Contribution à l'étude des manifestations pleurales au cours des maladies du coeur et de l'aorte.* Th. Paris, 1898.
22. MERKLEN. *Asystolie d'origine pléurétique.* Presse méd., 1899.
23. HARDY. *De la pleurésie dans les affections cardiaques.* Paris méd., 1885.
24. MULLER. *De la pleurésie dans l'artério-sclérose.* Th. Paris, 1891.
25. FABRE. *Contribution à l'étude des pleurésies au cours des affections cardiaques et en particulier de la pl. droite.* Th. Paris, 1894.
26. BARTHÉLEMY. *Étude sur les complications pulmonaires dans les maladies du coeur.* Thèse de Paris, 1869.
27. BEAUDOIN. *De quelques troubles mécaniques de la circulation du sang dans les maladies du coeur et dans la compression des vaisseaux.* Thèse de Paris.
28. CAZAL. *Pléuresie droite.* Union médicale de Paris, 1881, 3e S. XXXII. 133-36.
29. DUTRAIT. *Affection du coeur: épanchement pleurétique très abondant.* Soc. méd. de Lyon, 1863.
30. LANGEVIN. *Épanchements pleurétiques.* Thèse de Paris, 1873.
31. MUELLER. *De la pleurésie dans l'artériosclérose.* Thèse de Paris, 1892.
32. VILLANI. *Sulla presenza di liquido nella pleura nella cirrosi epatica volgare.* Riforma medica, 1895, vol. I, p. 685.
33. FORGEOT. *Contribution à l'étude des pleurésies au cours des affections cardiaques.* Thèse de Paris, 1889.
34. VERGELY. *Caillots cardiaques dans les pleurésies droites.*
35. HUCHARD. *Fréquence de l'épanchement pleural droit surtout dans les cardiopathies artérielles.* Journ. des praticiens, 1897.
36. EICHORST. Patologia medica, vol. II, p. 535.
37. GUYENOT. *Affection du coeur: épanchement pleurétique très abondant.* Soc. médicale de Lyon, 1863.

IV.

ARCISPEDALE DI SANT'ANNA - SEZIONE MEDICA DONNE
diretta dal dott. CESARE MINERBI, medico primario

Carcinoma gastrico e prova di Salomon

per il dott. GUELFO ALESSANDRI.

La diagnosi dei tumori addominali è sempre stato uno dei maggiori problemi della clinica e le difficoltà che in alcuni casi si presentano non trovano talora alcun valido appoggio nei numerosi metodi di indagine, che purtroppo in massima parte hanno un valore molto relativo: e le difficoltà sono più sentite quando poi si interrogano tali metodi per avere una risposta in casi di diagnosi precoce.

Non v'è certo chi non riconosca oggi specialmente collo sviluppo enorme che ha preso la chirurgia addominale, l'utilità e l'importanza di una diagnosi fatta per tempo in tutte le forme neoplastiche in genere, ma più specialmente nel carcinoma gastrico. È infatti principalmente in queste forme che l'opera del chirurgo ha dimostrato in modo luminosissimo quali risorse terapeutiche noi possiamo vantare da un atto operativo eseguito in tempo: non è certo d'aspettarsi che il risultato sia identico in qualunque periodo della malattia s'intervenga, chè non v'è medico il quale consegni ad un chirurgo un malato di carcinoma gastrico quando l'esame obbiettivo abbia rivelato metastasi ghiandolari diffuse.

La necessità di intervenire presto implica quindi una diagnosi precoce: ed ecco precisamente la ragione dell'entusiasmo, il più spesso fugace, con cui vennero sempre accolti i nuovi metodi ideati per giungere presto alla diagnosi di cancro dello stomaco.

Uno dei metodi che è stato preso appena in considerazione per la poca comodità che offre, sia per il medico che per il malato, è la prova di Salomon, proposta fin dal 1903 (1) per il carcinoma dello stomaco. Essa si basa sul fatto che la presenza di un carcinoma determinerebbe una trasudazione di sierosità per parte della mucosa gastrica ed il reperto dell'albumina nello stomaco di un individuo farebbe propendere per l'esistenza di un tumore.

La tecnica consigliata dal Salomon, cui mi sono scrupolosamente attenuto, è la seguente: dopo aver tenuto 24 ore il malato a dieta liquida, la sera non gli si dà da mangiare ed alla notte, generalmente verso la mezza

notte, si pratica la lavatura dello stomaco con acqua tiepida bollita, fino a che l'acqua sorte limpidissima (perciò a volte occorrono sino a 40-50 litri). Si fa quindi stare scrupolosamente a digiuno il malato sino al mattino verso le otto, ora in cui per mezzo della sonda si introducono nello stomaco 400 cmc. di soluzione fisiologica: si estraggono subito e si fanno passare per una seconda volta, cercando nel frattempo di far cambiare posizione al malato.

In questo liquido estratto si fa la ricerca dell'albumina colla prova di Heller.

L'autore stesso non attribuisce un valore assoluto alla presenza dell'albumina, poichè egli ha accennato che in certe forme di catarro gastrico allo stato cronico si può avere la prova positiva. In seguito poi le ricerche fatte da altri (2-3-4-5) tendono a dimostrare che anche in casi di ulcera semplice dello stomaco si riscontra albumina nel liquido di lavaggio, per cui gli autori sarebbero venuti alla conclusione che l'ulcerazione è la condizione essenziale per trarre profitto dal metodo, anche pel fatto che i carcinomi non ulcerati non darebbero la reazione.

Ma se la reazione positiva indica semplicemente, secondo alcuni, una ulcerazione della mucosa gastrica ed una ulcerazione di una certa entità, la nostra titubanza a decidere se si tratti di un *ulcus rotundum* o di un carcinoma ulcerato, cederà subito avanti agli altri dati clinici, che non bisogna mai trascurare: non è detto che la prova del Salomon debba essere valutata di per sè facendo astrazione di tutto quanto conosciamo sulla clinica delle malattie dello stomaco. Tutt'altro: si tratta di un sintomo di più, che giustamente interpretato ha dato ai pochi esperimentatori (6) degli ottimi risultati, ma non bisogna certo trascurare l'età del paziente, lo stato di nutrizione e i caratteri dei disturbi funzionali, le alterazioni del chimismo, nè tampoco l'esame fisico.

Con questa precauzione riesce quasi sempre possibile la diagnosi differenziale fra ulcera gastrica recente e carcinoma ulcerato: non è così invece delle ulceri di antica data e di quelle forme di gastriti antiche accennate dall'autore stesso, sebbene le osservazioni di De Marchis porterebbero ad ammettere che l'albumina in esse si ritrovi in ben scarsa quantità.

Bisogna infatti notare che non basta il reperto dell'albumina nel liquido di lavaggio per far diagnosi di cancro, ma bisogna che l'albumina sia in una certa proporzione ($^1/_{16}$, $^1/_4$, $^1/_2$ $^0/_{00}$) tanto da dare con l'acido nitrico l'anello opaco e non una semplice nubecola.

L'unica forma che farebbe eccezione, per la notevole quantità di albumina, sarebbe la malattia di Einhorn o gastrite cronica ulcerosa.

Reicher (7) controllando i risultati di Salomon, è venuto alle conclusioni che la prova ha un grande valore, ma non bisogna trascurare alcune cause che possono fare incorrere in errore: la mescolanza di muco e la partecipa-

zione di nucleoproteidi alla reazione dell'albumina. Per ovviare a questi inconvenienti quest'autore consiglia che il malato fra i due lavaggi non solo deve stare a digiuno, ma non deve deglutire saliva e che non bisogna eseguire la prova quando nel liquido di lavaggio si riscontra la presenza del muco: consiglia poi di praticare la reazione coll'acido acetico in eccesso, poichè così i nucleoproteidi si disciolgono, mentre rimane la mucina. Sarebbe precisamente questa sostanza, secondo Reicher, che si troverebbe negli individui affetti da carcinoma gastrico e la sua presenza sarebbe spiegata dal fatto che essa avrebbe origine dal tessuto del tumore in disfacimento.

Nelle poche osservazioni che ho fatto dico subito che mi sono persuaso come la presenza di muco non possa ritenersi una causa di errore, poichè una volta filtrato il liquido, questo muco non determina l'anello opaco alla prova di Heller.

Quanto poi alla questione della origine della mucina e del suo valore, dal punto di vista pratico ha ben poca importanza: a me basta di aver accennato alle ricerche non molto numerose che (per quanto mi consta) furono sin'ora eseguite, per far conoscere che l'opinione dei varî esperimentatori è tutt'altro che concorde nell'attribuire alla prova del Salomon il valore che le spetta. Le osservazioni che io ho avuto campo di fare, controllate in massima parte al tavolo anatomico od a quello operativo, mi hanno convinto dell'attendibilità del metodo, tanto che mi sembra cosa non del tutto inutile riassumere qui i dati di ogni singolo caso.

Caso I. — M... M... R..., d'anni 66. È sofferente da alcuni mesi per dolori violenti che compaiono ad accessi in corrispondenza del cavo epigastrico: l'appetito è diminuito, l'alvo è irregolare. Il deperimento è notevole, la cute pallida. Per una spiccata *défense* addominale non si riesce ad eseguire la palpazione profonda. Non c'è vomito. Lo stomaco dilatato colla miscela gazosa non è ectasico nè ptosico: al mattino a digiuno e quattro ore dopo il pasto di prova è completamente vuoto. Area epatica un po' ingrandita, splenica nei limiti normali.

Prova di Salomon negativa.

L'ulteriore decorso fa rilevare un carcinoma del fegato e delle vie biliari: la malata muore dopo tre mesi di degenza e la necroscopia dimostra che in tutto il fegato sono disseminati dei noduli cancerigni delle dimensioni di un chicco di grano turco ed altri tre noduli più grossi si osservano nella parete della cistifellea.

Lo stomaco non presenta nulla di anormale: non c'è dilatazione, la mucosa non presenta ulcerazioni di sorta.

Caso II. — M... G..., d'anni 64. Da circa tre mesi è sofferente per un dolore che dall'ipocondrio destro si estende a sinistra lungo la linea trasversa ombellicale, dolore che aumenta dopo i pasti accompagnandosi spesso a vomito alimentare ed a flatulenze. C'è anoressia e stitichezza ostinata. Individuo emaciato: tinta pallido-terrea della pelle: qualche ganglio ingrossato agli inguini ed all'epitroclea. Segno di Oliver-Cardarelli negativo. Sul

triangolo epigastrico si palpa una resistenza diffusa, dolente che dà suono ottuso alla percussione e di cui anche per la tensione dei retti addominali non si possono stabilire esattamente i limiti.

Prova di Salomon positiva.

Dopo breve compaiono vomiti nerastri, di reazione acida, singhiozzo, dolori violenti al cavo epigastrico e in un mese viene a morte.

Al tavolo anatomico a livello dell'anello pilorico si nota un carcinoma modicamente stenosante, villoso, piccolo, con ulcerazioni ed emorragie: una metastasi glandolare sulla superficie sierosa a livello del piloro: Stato fortemente mammellonato della mucosa gastrica. Lo stomaco è di volume normale.

CASO III. — R... G..., d'anni 68.

Manca qualunque dato anamnestico nella cartella nosologica, e quanto all'esame obbiettivo risulta solo che alla regione epigastrica si palpavano noduli duri mobili coi movimenti respiratori: dolori violenti all'epigastrio, non vomito.

La prova di Salomon eseguita nei primi giorni del suo ingresso *dà risultato positivo* ed il paziente dopo 47 giorni di degenza viene a morte.

Una annotazione nella cartella nosologica dice che al tavolo anatomico viene confermata la diagnosi clinica di carcinoma gastrico con profonde ulcerazioni.

CASO IV. — A... L..., d'anni 68. E' entrata in ospedale con una sindrome dolorosissima: dolori all'epigastrio ad irradiazioni multiple, continui, terebranti, con disturbi funzionali gastrici: anoressia, vomito in qualunque ora del giorno, un quadro clinico così strano che per qualche tempo la diagnosi rimase sospesa, tanto più che l'esame obbiettivo più minuto non rilevava alcun segno che potesse mettere sulla buona via. Sorto il dubbio si trattasse di un incipiente carcinoma gastrico si incominciarono le indagini cliniche indicate. Al mattino a digiuno lo stomaco fu trovato vuoto, tre ore e mezza dopo il pasto di prova pure vuoto.

Dopo due ore dal pasto di prova Leube-Riegel si estrae qualche po' di liquido in cui non si trova nè acido cloridrico libero nè acido lattico e l'acidità totale è del 60 %.

Prova del Salomon negativa.

Dopo molto tempo si rivela, in corrispondenza della regione della cistifellea, un corpo duro, irregolare, i cui limiti non si possono ben precisare colla palpazione nè cogli altri mezzi di indagine. Il vomito s'è fatto ostinatissimo, ma mai di sostanze nerastre.

La necroscopia ha dimostrato che lo stomaco era lievemente dilatato, ma nessuna traccia di ulcerazione neoplastica: trattavasi di un carcinoma della cistifellea consecutivo a calcolosi e metastasi al lobo quadrato del fegato ed alla testa del pancreas. Il tumore abbracciava la prima porzione del duodeno.

CASO V. — R... M..., d'anni 66. Accusa da quattro mesi dolori allo stomaco, flatulenza, pirosi, inappetenza. Dice di aver continuamente l'impressione di qualche cosa nell'addome che si muova e di un bolo alla gola che sale e scende. Non è dimagrita: non c'è vomito.

L'esame obbiettivo è negativo. Lo stomaco non sembra dilatato; non esiste guazzamento.

Dopo venti ore si estrae dallo stomaco colla sondatura liquido in poca quantità che contiene fibre muscolari e granuli d'amido indigeriti: molti bacteri, non sarcine. Non dà la reazione di Gmelin, acido cloridrico libero assente: acido lattico presente: acidità totale 30 %.

Prova di Salomon positiva.

Durante la degenza si rivelano tutti i sintomi di una stenosi pilorica neoplastica, ma non si credette opportuno intervenire chirurgicamente per le condizioni fisiche della paziente.

Dopo tre mesi è venuta a morte e la necroscopia ha rivelato un grosso tumore della regione pilorica con diffuse ulcerazioni.

CASO VI. — A... A..., d'anni 66. Soffre da un anno di dolori all'epigastrio che compaiono generalmente alcune ore dopo i pasti e presentano di caratteristico irradiazioni multiple. Non ha nè vomito nè senso di pirosi: dimagramento notevolissimo, colorito terreo. All'esame fisico si nota all'epigastrio una tumefazione la cui sede sul principio è assai oscura: colla insufflazione del colon si vede che questo trovasi superiormente.

Tredici ore dopo il pasto di prova si estraggono dallo stomaco circa 10 centimetri cubi di liquido in cui ci sono tracce ben manifeste di acido cloridrico libero, assenza di acido lattico, acidità totale 70 %.

La prova del Salomon dà risultato negativo.

Si fa diagnosi di carcinoma della cistifellea e si passa in sezione chirurgica per un atto operativo.

Alla laparotomia eseguita dal prof. cav. Eugenio Casati chirurgo primario, viene confermata la diagnosi e si fa la cistectomia, lo stomaco non è dilatato e l'operatore non ha alcun indizio alla palpazione per ritenerlo colpito da carcinoma.

Dopo un mese la paziente viene a morte ed alla necroscopia lo stomaco si riscontra perfettamente sano.

CASO VII. — G... A..., d'anni 62. Da molto tempo accusa dolori all'epigastrio che si attenuano sensibilmente dopo i pasti e presentano irradiazioni multiple. Ultimamente è comparso vomito alimentare, dimagrimento notevolissimo, stipsi ed anoressia. Riuscite vane le cure che si prescrissero ambulatoriamente, si fa entrare in ospedale.

Obbiettivamente si rileva una tinta pallido-terrea della cute, deperimento generale, ma alla palpazione non si riesce a distinguere che una certa resistenza alla regione epigastrica specie a destra della linea mediana. C'è una lieve dilatazione del ventricolo; ptosi del rene destro. Lo stomaco a digiuno è vuoto, ma tre ore dopo il pasto di prova si riesce ad ottenere pochi centimetri cubi di liquido in cui si nota acidità totale 90 per cento, assenza di acido cloridrico libero e manifestissima la reazione dell'acido lattico.

Tanto nelle feci che nel vomito non esiste pigmento sanguigno.

Prova del Salomon negativa.

Dopo venti giorni di osservazione si passa nella sezione chirurgica per un atto operativo.

Alla laparotomia si nota che lo stomaco si presenta normale: in corri-

spondenza del piloro l'operatore avverte solo una sensazione di un aumento nello spessore e nella consistenza, per cui ha ritenuto opportuno intervenire con la piloroplastica. Si riscontrarono fatti di pilorite cirrotica o fibrosa senza la minima erosione della mucosa.

Il decorso postoperatorio è stato dei migliori e l'ammalata lascia l'ospedale una quindicina di giorni dopo l'atto operativo perfettamente guarita.

Caso VIII. — F... A..., d'anni 72. Da due mesi ha dispnea, cardiopalmo, dolore alla regione precordiale edemi agli arti inferiori e tosse; accusa inoltre qualche dolore all'addome: rare volte ha vomito alimentare.

Individuo gracile e pallido, al triangolo epigastrico si nota una grossa tumefazione dura, dolente alla pressione, che arriva sino ad un dito trasverso sopra l'ombellico: sembra liscio e scende poco nella inspirazione. Fegato e milza nei limiti normali.

Dopo un mese e mezzo circa il vomito si fa insistente: esaminato si presenta di un colorito bianco sporco, con molti detriti alimentari senza alcun odore. Reazione acida, non c'è presenza di sangue.

La prova di Salomon riesce positiva.

Molti giorni dopo si ha vomito color posatura di caffè in cui oltre alla presenza di acido lattico si riscontrano tracce di sangue: acido cloridrico libero assente.

È morto dopo cinque mesi di degenza, ma per ragioni speciali non fu possibile eseguire la necroscopia neppure parzialmente.

Caso IX. — R... L..., d'anni 61. Due mesi fa incominciò ad avvertire un senso di peso allo stomaco accompagnato da bruciore che durava alcune ore per poi scomparire totalmente. Poi ebbe vomito alimentare, eruttazioni acide, senso di bruciore allo stomaco ed all'esofago.

Lo stomaco coi comuni metodi d'indagine si presenta dilatato, la grande curvatura arriva sino sotto all'ombellico due centimetri.

L'esame del filtrato gastrico dà:

Acido cloridrico, reazione bene spiccata;

Acido lattico, reazione appena evidente.

Prova del Salomon positiva.

Dopo parecchi giorni comparvero vomiti color fondo di caffè e alla palpazione era evidente una tumefazione dura nella regione pilorica. Si fa quindi diagnosi di gastrectasia da carcinoma pilorico. L'ammalato muore dopo poco tempo.

Non fu eseguita la necroscopia.

Caso X. — G... C..., d'anni 44. In seguito ad un attacco di influenza incominciò ad avvertire un dolore puntorio in corrispondenza dell'epigastrio: dolore che non ha alcuna relazione coi pasti. C'è gastroptosi, del resto obbiettivamente nulla a carico dello stomaco. Non c'è vomito.

Il pasto di prova di Ewald rileva: reazione acida, minime tracce di acido cloridrico libero, presenza di acido lattico; pronta la reazione del fermento del caglio, più debole quella della pepsina.

All'esame microscopico molti granuli di amido, scarsi epiteli gastrici, non sarcine nè bacilli di Oplerboas.

Prova del Salomon negativa.

Dopo un mese di degenza esce in buone condizioni, ma un anno dopo rientra in ospedale per l'accentuarsi dei dolori alla regione epigastrica: questa volta a tre dita circa sotto l'apofisi ensiforme sulla linea mediana: tanto a destra quanto a sinistra si palpa un nodo duro ovoide un po' dolente alla pressione e che dà suono ottuso alla percussione.

Alvo regolare; appetito ben conservato.

Con ulteriori esami fisici si riesce a stabilire che il tumore non ha alcuna relazione collo stomaco e che si tratta di una gomma della parete addominale.

Dopo tre mesi di degenza viene dimesso in ottime condizioni.

Caso XI. — M... E... d'anni 41. La malattia si iniziò due mesi fa con disturbi gastrici, anoressia, vomito al mattino a digiuno e dolori all'epigastrio vaghi. In questo breve periodo la paziente dice di essere molto dimagrita: però le condizioni sue all'ingresso in ospedale non sono allarmanti.

L'esame obbiettivo degli organi addominali non fa rilevare alcun dato interessante, solo lo stomaco rigonfiato si presenta lievemente ectasico.

Prova del Salomon negativa.

Dopo un mese e mezzo solo di degenza in cui fu sottoposta ad un regime alimentare rigoroso esce in ottime condizioni.

Caso XII. — Z... M..., d'anni 87. Non sa dare particolari precisi intorno ai disturbi di stomaco che da molti anni la tormentano: dice solo di non aver mai avuto vomito, e neppure durante la sua lunga degenza in ospedale questo si è manifestato. Si tratta di un senso di peso continuo, che si alterna con uno stato di debolezza, con perdite passeggere dell'appetito. Afferma di aver abusato di alcoolici.

La pelle e le mucose visibili sono d'un colorito fortemente anemico Globuli rossi 3,630,000; globuli bianchi 7,000; emoglobina 50.

Esame microscopico del sangue a secco: lieve poichilocitosi: formula leucocitaria non sensibilmente modificata.

Esame delle feci quanto al sangue ed ai comuni parassiti negativo.

Negativa l'esplorazione digitale del retto: l'alvo si è sempre mantenuto regolare. Urina normale.

Oftalmoreazione alla tubercolina negativa: e negativa pure la cutireazione di v. Pirquet.

All'esame obbiettivo si rivelano postumi di antica pleurite sinistra ed una lieve ipertrofia del ventricolo sinistro del cuore.

Area epatica e splenica nei limiti normali.

La palpazione dell'addome non dà alcun risultato.

Lo stomaco a digiuno si riscontra vuoto colla sondatura: così pure vuoto si trova due ore dopo il pasto di prova Leube-Riegel (non completo però perchè con ci fu modo di convincere l'inferma a mangiarlo tutto).

Prova del Salomon fatta alcuni giorni dopo il suo ingresso *dà risultato negativo.*

Si abbandona quindi subito la diagnosi di affezione neoplastica dello stomaco ed ora dopo sei mesi di degenza questo giudizio ha avuto la conferma clinica.

Numero	Diagnosi clinica	Prova del Salomon	Esito	Reperto ed osservazioni
1	Carcinoma epatico.	negativa	morte	Alla necroscopia stomaco sano.
2	Carcinoma della regione pilorica	positiva	id.	Carcinoma pilorico stenosante ulcerato.
3	Carcinoma gastrico	id.	id.	Carcinoma gastrico.
4	Cancro della cistifellea e del pancreas	negativa	id.	Stomaco sano.
5	Stenosi pilorica neoplastica .	positiva	id.	Carcinoma pilorico-gastrectasia.
6	Cancro della cistifellea e del fegato	negativa	id.	Stomaco sano.
7	Probabile carcinoma gastrico incipiente	id.	guarigione	All'atto operativo riscontrasi semplice pilorite.
8	Voluminoso carcinoma gastrico	positiva	morte	Tumore palpabile.
9	Carcinoma pilorico.	id.	id.	Tumore palpabile in corrispondenza della regione pilorica.
10	Gomma della parete addominale	negativa	esce molto migliorato	
11	Gastrite cronica	id.	esce in ottime condizioni	
12	Nevrosi gastrica	id.	tuttora degente in condizioni invariate	

A me sembra che le ricerche eseguite non siano prive di qualche valore per il fatto che nella maggior parte furono seguite dal controllo, mentre per quanto mi consta ben pochi (De Marchis-Diez) sono i casi pubblicati.

Se poi ci soffermiamo ad esaminare i risultati da me ottenuti, con un semplice sguardo (alla tabella riassuntiva) possiamo convincerci che la prova non ha solamente quel valore assoluto nei casi negativi dall'autore stesso ammesso, ma possiede anche un valore incontestabile nei casi positivi, ciò che concorda pienamente coi risultati recentemente ottenuti da Witte (8).

Quali risposte più giuste si potevano infatti sperare dal metodo?

Non ho avuto purtroppo la fortuna di avere a mia disposizione una varietà di ammalati tale da poter osservare come risponda la prova di Salomon nelle ulceri gastriche, nella malattia di Einhorn, nella malattia di Reichmann.

Il fatto solo però di essere riuscito con questo metodo ad escludere o ad ammettere una forma di neoplasma dello stomaco in alcuni malati quando

gli altri metodi d'indagine non parlavano affatto, mi sembra più che sufficiente per assegnare alla prova di Salomon il posto che giustamente si merita.

Quanto poi alla ulcerazione del tumore, posta da alcuni esperimentatori come condizione essenziale per poter trar profitto dalla prova, le mie ricerche non mi permettono di pronunciarmi in alcun modo per il fatto che il controllo al tavolo anatomico è avvenuto molto tempo dopo che fu eseguita la prova del Salomon, e d'altra parte è provato come la reazione di Salomon possa essere positiva anche quando l'ulcerazione è così piccola da non essere rilevabile coi comuni metodi clinici, ma non sarà inutile tuttavia qui accennare che l'anatomia patologica c'insegna come i cancri dello stomaco ulcerano in genere molto precocemente e che quindi, posta l'ulcerazione del neoplasma come condizione indispensabile, noi abbiamo le maggiori probabilità di ottenere dalla prova di Salomon una risposta attendibile anche in principio della malattia, quando pure non si abbiano altri dati sufficienti per stabilire la diagnosi.

BIBLIOGRAFIA.

1. SALOMON. *Zur diagnose des Magencarcinoms*. Deutsche medicinische Wochenschrift ann. XXIX, n. 31, p. 546, 30 luglio 1903.
2. MOUGOUR. *Diagnostic du cancer de l'estomac (Epreuve de Salomon)*. Comptes-rendus hebdomadaires des séances de la Société de Biologie, 16 febbraio 1906.
3. SANTINI. *I più recenti metodi per la diagnosi del cancro dello stomaco e ricerche sulla reazione biologica*. Riforma medica, n. 12, anno 1906.
4. S. DIEZ. *Sulla prova di Salomon nella diagnosi del carcinoma dello stomaco. Contributo clinico*. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 120, anno 1906.
5. F. DE MARCHIS. *Il valore della prova di Salomon nella diagnosi di carcinoma dello stomaco*. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 150, anno 1906.
6. R. BABINI. *Ulcera gastrica semplice della parete anteriore dello stomaco con perigastrite adesiva e gastrectasia*. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 8, anno 1908.
7. K. REICHER. *Zur Kenntnis der Salomonschen Magenkarzinomprobe*. Wiener klinische Wochenschrift, n. 23, anno 1906.
8. WITTE. Wiener klin. Woch., n. 18, anno 1908.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVI. Roma, agosto 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma

diretto dal prof. E. Marchiafava

Contributo allo studio delle necrosi aortiche da adrenalina

per il dottor G. EGIDI.

Il fatto che le sostanze estratte dalle capsule surrenali fossero capaci di elevare la pressione arteriosa fu reso noto dalle ricerche di Guarnieri (1) e Marino-Zuco, di Oliver (2) e Schäfer, di Cybulscki (3) e Szymonovicz, di Langlois, (4) ecc.

La maggior parte di questi autori ritennero che l'elevazione della pressione, provocata specialmente dalle iniezioni endovenose degli estratti capsulari, dipendesse da uno stimolo dei centri vasomotori. In seguito le ricerche di Boruttau, (5) seguite da quelle di Josuè, stabilirono che la pressione arteriosa può elevarsi anche dopo la recisione dei nervi vasocostrittori; così appariva come essa dipendesse da uno stimolo diretto degli elementi contrattili dei piccoli vasi.

Tra le sostanze estratte dalle capsule surrenali, molte hanno azione più o meno intensamente vasocostrittrice; ricordiamo la epinefrina, la sfigmogenina, la surrenina e infine la adrenalina.

La adrenalina, ottenuta da Takamine (6) e Aldrich (7) sotto forma di microscopici

(1) Arch. ital. de Biologie, Tom. X, 1888.
(2) Journal of phys., 1895.
(3) Zentralblatt für Phys., 1895.
(4) Arch. de phys. normale et path., 1898.
(5) *Erfahrungen über die Nebennieren.* (Arch. für die gesamte Physiol., 1899, LXXVIII).
(6) *The blood pressure-raising principle of the suprarenal glands.* (Therap. Gazette, 1901).
(7) *A preliminary report on the active principle of the suprarenal glands.* (Americ. Journal of Physiol., 1901, V, 7).

cristalli, è una polvere bianca o rosea insolubile nell'acqua fredda, nell'alcool, nell'etere; si scioglie bene nell'acqua calda, negli acidi anche molto diluiti e negli alcali. Essa dà tutte le nozioni degli estratti di capsule surrenali.

***

Josuè, sperimentando con soluzioni di adrenalina iniettata nelle vene dei conigli, ottenne delle lesioni aortiche che ritenne identiche alle lesioni ateromatose delle aorte umane.

Da allora le ricerche sulla cosidetta arteriosclerosi sperimentale si moltiplicarono.

Già però la riproduzione sperimentale della ateromasia era stata tentata da altri autori.

Gilbert e Lion (1) fin dal 1889 riferirono i risultati di alcune loro esperienze che dimostravano come, iniettando nel torrente circolatorio delle colture e delle tossine microbiche, si poteva produrre una aortite tanto se l'intima era stata precedentemente lesa con un trauma, come se si era trascurato di creare con un trauma un punto di minor resistenza sulla superficie del vaso. Essi paragonarono le alterazioni istologiche ottenute a quelle dell'ateroma arterioso umano.

In seguito Thérèse (2) cercò di riprodurre sugli animali le aortiti infettive e di determinare se esse dovessero essere riferite all'agente patogeno stesso o ai suoi veleni. Egli non riuscì a riprodurre che alterazioni microscopiche consistenti in infiltrazioni di cellule rotonde, le quali, secondo l'autore, rappresentavano il primo stadio dell'arteriosclerosi; l'azione delle sole tossine sarebbe bastata a produrle.

Crocq (3) invece affermava che per produrre l' aortite sperimentale era necessario il concorso di due condizioni: l'infezione e un *locus minoris resistentiae* determinato da un trauma.

Pernice (4) inoculando lo streptococco, il bacillo del carbonchio e quello della difterite, ottenne delle lesioni microscopiche dei vasi analoghe a quelle ottenute da Thérèse. Secondo Pernice però esse erano dovute più all'azione dei germi che a quella dei veleni solubili.

Boinet e Romary (5) dalle loro ricerche sperimentali traggono la convinzione che il traumatismo, combinato con l'azione dei batteri o delle loro tossine o di altri veleni (piombo) è spesso seguito da lesioni aortiche. In vari casi poterono ottenere alterazioni vasali usando semplicemente veleni batterici o germi virulenti o sostanze tossiche come il piombo e il mercurio. Le lesioni da essi osservate erano costituite da infiltrazioni parvicellulari circondanti i *vasa-vasorum* della tunica esterna.

Gilbert e Lion (6) sperimentando nuovamente nel 1904 con iniezioni endovenose di culture di germi ottennero alterazioni aortiche, le quali avevano sede nella metà interna della tunica media e erano costituite da placche calcificate disposte

(1) Comptes rendus Soc. Biolog., 1889.

(2) *Etudes anatomo-pathologiques et expérimentales des artérites secondaires aux maladies infectieuses.* Thèse de Paris, 1893.

(3) *Contribution à l'étude expérimental des artérites infectieuses.* Arch. méd. exp., 1894.

(4) *Ricerche intorno all'etiologia dell'arterite.* Atti della R. Acc. di scienze mediche in Palermo, 1895.

(5) *Recherches expérimentales sur les aortites.* Arch. de méd. expérimentale, 1897.

(6) *Note sur l'athérome artériel expérimental.* Arch. de méd. exp., 1904.

in seno a un tessuto scleroso. Essi paragonarono le lesioni ottenute all'ateroma arterioso umano.

Josué (1) sperimentò sui conigli, iniettando nelle loro vene 8-16-20 dosi di tre gocce di soluzione di adrenalina 1 °/₀₀ nello spazio di 5 settimane, 40 giorni e 3 mesi. Egli trovò nelle aorte dei conigli così trattati delle placche calcaree, delle quali alcune non misuravano meno di 1 cm. e anche 1.5 cm. di lunghezza. Una volta trovò un piccolo aneurisma ateromatoso delle dimensioni di un fagiuolo.

Istologicamente trovò che, in corrispondenza delle placche di questi conigli, l'intima era ispessita per un ricco reticolo, nelle cui maglie si trovavano fibrocellule muscolari e che, nelle parti profonde dell'intima ispessita, si notavano fibre elastiche e fibrocellule muscolari profondamente alterate. Le massime alterazioni corrispondevano alla media, ove si constatavano focolai di degenerazione calcarea o condroide.

Josuè ritenne le lesioni aortiche sperimentali identiche alle lesioni ateromatose delle aorte umane, con la differenza che nell'ateroma umano la lesione è localizzata alla parte dell'intima che confina con la media, cioè nella regione elastico-muscolare dell'intima, che secondo l'autore è una dipendenza della media; nel coniglio invece i focolai calcarei risiedono nella media.

Gouget (2) trovò in una cavia sottoposta a avvelenamento saturnino delle lesioni aortiche e le capsule surrenali ingrossate. Egli si domandava se l'avvelenamento da piombo non avesse potuto far risentire prima i suoi effetti sulle capsule surrenali e queste alla loro volta non avessero agito sull'aorta.

Erb (3) comunicò al XXI Congresso tedesco di medicina interna d'aver osservato nei conigli adrenalinizzati ispessimenti diffusi e depressioni calcificate dell'aorta. Al microscopio aveva notato proliferazione dell'intima e infiltramenti sierosi e calcarei della media, ma non fatti di degenerazione grassa. Egli ritenne che le lesioni osservate non avessero alcuna relazione con la arteriosclerosi umana.

Rzentkowski (4), nei conigli trattati con adrenalina, osservò ipertrofia del cuore e calcificazioni limitate alla tunica media dell'aorta; diminuzione di resistenza della parete vasale e sfiancamenti aneurismatici. All'esame istologico, le masse calcaree si mostravano in stretto rapporto con gli elementi elastici: egli ritenne che la calcificazione colpisse prima il tessuto interposto tra le fibre elastiche e poi le fibre elastiche stesse, le quali perciò divenivano atrofiche fino a scomparire.

Analoghe lesioni dell'aorta di conigli adrenalinizzati furono osservate da Braun (5) e da Sturli (6). Questi autori negarono decisamente l'importanza che, per la produzione delle lesioni aortiche sperimentali, s'era data all'ipertensione arteriosa.

---

(1) *Athérome aortique expérimental par injections répetées d'adrénaline dans les veines.* C. R. Soc. Biol., 1903 — *Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel.* Journal de Phys. et de Path. gén., 1905.

(2) *Saturnisme expérimental. Hypertrophies considérables des capsules surrénales. Sclérose aortique.* Com. Rend. Soc. Biol., 1903.

(3) XXI Congrès Allemand de médecine interne 1904. Sém. médicale, 1904.

(4) *Atheromatis Aortae bei Kaninchens nach intravenösen Adrenalininjectionen.* Berliner Klin. Woch., 1904.

(5) *Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr.* Münch. med., Woch., 1905.

(6) *Allérations de l'aorte dues à l'adrénaline.* Sem. méd., 1905.

Anche Fischer (1), in una comunicazione al Congresso di medicina interna di Wiesbaden, disse di aver ottenuto, iniettando nei conigli l'adrenalina, i risultati avuti da Josuè; solo credette di dover considerare l'ateroma sperimentale come una necrosi della tunica media dell' aorta del tutto differente dalle lesioni ateromatose dell'uomo.

Nella stessa epoca un lavoro del Torri (2) parlava di placche calcaree più o meno estese ottenute nelle aorte di conigli adrenalinizzati; riconosceva istologicamente che si trattava di focolai di degenerazione che avevano sede nella tunica media, le fibrocellule muscolari della quale cadevano in necrosi; i focolai necrotici si calcificavano e le fibre elastiche si distruggevano.

D'Amato e Faggella (3) produssero lesioni aortiche con estratti di capsule surrenali; essi distinguono lesioni di tre gradi: nel primo si hanno gravi alterazioni delle fibrocellule muscolari che sembrano scomparse in alcuni punti, in altri presentano i nuclei scolorati o spezzettati; nel secondo le fibre elastiche sono rigide, rettilinee, qua e là spezzettate e fra esse si depositano dei sali calcarei; nel terzo si ha una necrosi completa del tessuto elastico e muscolare. Essi ritengono che si tratti di un processo del tutto differente dalla ateromasia umana.

Boveri (4) ha anch'egli osservato, in seguito a iniezioni endovenose di adrenalina, delle lesioni aortiche localizzate, per lo più, nella media.

Ha ottenuto lesioni aortiche anche dopo aver intossicato dei conigli con tabacco, con sostanze putride e col piombo.

Ritiene tutte queste alterazioni simili all'ateroma umano e crede che le differenze istologiche esistenti tra l'ateroma sperimentale e quello umano dipendano dalle differenti cause che producono l'ateroma, dai diversi gradi di sviluppo e dagli stadi diversi del processo.

Papadia (5) è riuscito a distinguere, nelle aorte di conigli adrenalinizzati delle alterazioni regressive e delle alterazioni progressive. Nelle zone macroscopicamente inalterate ha osservato ipertrofia delle fibro-cellule muscolari della media; nell'intima ha trovato un intenso processo neoformativo che alcune volte precede le alterazioni della media. In quest'ultima poi ha per lo più trovato alterazioni regressive.

Baylac (6) è riuscito a dimostrare che la somministrazione di tabacco negli animali determina nell'aorta delle lesioni simili a quelle dell'ateroma umano.

Sperimentando con la paraganglina nei conigli e nei cani, Tarantini (7) è riuscito a provocare alterazioni aortiche caratterizzate da « necrobiosi ialina delle fibrocellule muscolari della media e atrofia delle fibre elastiche ». A questa lesione, che ritiene primitiva, può aggiungersi una proliferazione connettivale dell'intima e, in

(1) Sem. méd., 1905.

(2) *Intorno alle lesioni pseudo-ateromatose in seguito alle iniezioni di adrenalina.* Sperimentale, 1905.

(3) *Della natura e del significato delle lesioni aortiche prodotte dagli estratti surrenali.* Giorn. internaz. Scienze mediche, 1905.

(4) *Contributo allo studio degli ateromi aortici sperimentali.* Clinica medica italiana, 1906.

(5) *Arteriosclerosi da adrenalina.* Rivista di patologia mentale e nervosa, 1906.

(6) Soc. de Biologie, 9 giugno 1906.

(7) *Contributo allo studio delle lesioni aortiche prodotte dalla paraganglina.* Policlinico Sez. medica, 1906.

qualche caso, una reazione dell'avventizia. Le iniezioni di paraganglina non produrrebbero alcuna alterazione nei conigli giovani.

Le lesioni aortiche sperimentalmente ottenute, dipenderebbero da un'azione tossica della paraganglina sulle fibrocellule muscolari e sarebbero del tutto differenti dall'arteriosclerosi umana.

Orlowscki (1) sperimentò usando l'adrenalina, il digalen, la strofantina, l'adonidina. Con tutte queste sostanze potè riprodurre nei conigli delle lesioni aortiche somiglianti tra loro. Trovò, oltre le lesioni della media, alterazioni delle pareti dei *vasa-vasorum* i quali erano talora obliterati. Egli ritenne che l'alterazione dei *vasa-vasorum* fosse la causa delle lesioni aortiche.

Secondo Pic e Bonnamour (2), tanto nell'ateroma sperimentale, quanto in quello umano, la lesione primitiva colpisce le fibre elastiche. Queste verrebbero, in ambedue i casi, alterate per le modificazioni della pressione sanguigna.

O. Torri (3) provò su 24 conigli gli effetti delle iniezioni endovenose di adrenalina. Trovò anch'egli dei focolai di degenerazione e di necrosi delle fibrocellule muscolari della tunica media dell'aorta e atrofia e distruzione di fibre elastiche. Nei focolai più antichi trovò delle masse omogenee, prive di fibre elastiche e di fibrocellule muscolari, nelle quali si andavano depositando dei sali calcarei.

Accanto a questi processi regressivi della media trovò dei processi neoformativi ora più, ora meno spiccati; infatti lateralmente ai focolai necrotici la media era ispessita per una neoformazione di fibrocellule muscolari e di fibre elastiche. Nei punti ove esistevano lesioni della media trovò ispessita anche l'intima.

Baduel (4) ottenne, iniettando sottocutaneamente adrenalina o estratti freschi di capsule surrenali, delle alterazioni che avevano sede nella tunica media dell'aorta la quale era ridotta a poche fibre elastiche, mentre quasi tutto il suo spessore era sostituito da stratificazioni calcaree svolgenti bollicine di gas con l'aggiunta di un acido.

Loeper (5) ottenne anch'egli lesioni aortiche in conigli adulti adrenalinizzati. Combatte l'ipotesi di Josuè che l'ateroma sia d'origine surrenale, osservando che le lesioni aortiche si sono potute ottenere, oltre che con l'adrenalina, anche con altre sostanze. Ammette che l'ateroma adrenalinico dei conigli, più che conseguenza dell'ipertensione, sia l'effetto di un'azione tossica necrosante e calcificante direttamente.

Ditmold (6) sperimentò somministrando per la via orale a conigli degli estratti di capsule surrenali. Egli riuscì anche in tal modo a ottenere alterazioni vasali identiche a quelle ottenute con le iniezioni endovenose di adrenalina. Oltre l'aorta

(1) *Athéromatose expérimentale de l'aorte chez les lapins, ecc.* Délibérations scientifiques à l'hôpital militaire clinique de Saint-Petersbourg, séance du 3 nov. 1905.

(2) *Etiologie et pathogénie de l'arteriosclérose.* Journ. de phys. et de pathol. gén., mai 1906.

(3) *Nuovo contributo allo studio delle lesioni pseudo ateromatose in seguito a iniezioni intravenose di adrenalina.* La Clinica Moderna, n. 29, 1906.

(4) *Sopra l'azione dell'adrenalina e degli estratti di capsule surrenali.* La Clinica medica italiana, luglio 1906.

(5) *Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome e de l'artériosclérose.* Presse médicale, 1906.

(6) *Von Nebennierenextrakten bewirkte Veränderungen der Blutgefässe und anderer Organe.* Berlin. klin. Woch., No. 33, 34, 1906.

che si presentava in massimo grado lesa, mostravano alterazioni anche i vasi dello stomaco, dell'intestino e della vescica. Le alterazioni consistevano in chiazze necrotiche della tunica media dei vasi.

L'azione della adrenalina si rivela dunque prevalentemente sui vasi arteriosi con alterazioni anatomiche regressive; però essa può anche agire sul cuore, come tra gli altri ebbe ad affermare il Kaiserling (1). Questo autore, come effetto costante delle iniezioni intravenose di adrenalina, osservò una alterazione del cuore, specialmente del cuore destro, consistente in una insufficienza della sua muscolatura e in una iperemia venosa. Egli però non potè dimostrare le alterazioni aortiche riconosciute dagli altri autori e dubitò che esse preesistessero all'inizio dell'esperimento. Su quest'ultimo punto avremo occasione di intrattenerci ampiamente in seguito.

Alterazioni aortiche analoghe a quelle che si sogliono ottenere nei conigli, mediante le iniezioni di adrenalina, furono ottenute anche con altre sostanze. Kolisch (2) per esempio, iniettando la florizina, ottenne nei conigli delle alterazioni dell'aorta in tutto simili istologicamente a quelle dovute all'adrenalina. Esse però erano di grado molto più lieve.

Orlowski (3) riuscì a produrre alterazioni dell'aorta analoghe a quelle che si ottengono iniettando l'adrenalina, l'adonidina, la strofantina, il digalen, adoperando per via endovenosa il cloruro di bario.

Le alterazioni aortiche prodotte nei conigli con iniezioni di adrenalina furono ritenute analoghe a quelle arteriosclerotiche umane anche da Schirokogoroff (4), il quale inoltre osservò quasi costantemente l'ipertrofia del cuore. Trovò alcune volte una cirrosi del fegato e delle cisti del cervello che attribuì a una obliterazione endoarteritica dei vasi cerebrali.

Lesioni ritenute analoghe a quelle arteriosclerotiche umane furono osservate da Saltykow (5) nelle aorte di conigli sottoposti a ripetute iniezioni di stafilococchi.

D'Amato (6) facendo ingerire dei prodotti di putrefazione della carne, ottenne nei cani focolai di necrosi del cuore e dei grossi vasi. Simili alterazioni ottenne nei conigli, dando loro *per os* la segale e iniettando sottocutaneamente urato sodico. Ammette che tutte queste alterazioni differiscano da quelle che si osservano nelle aorte umane.

Su quest'ultimo punto si accordano anche Hornowski e Nowicki (7) i quali hanno sperimentato iniettando l'adrenalina nei conigli.

Recente il Boveri (8) è riuscito a ottenere alterazioni aortiche anche nelle scimmie, iniettando loro delle quantità di adrenalina varianti a gr. 0.001 e gr. 0.0015 per volta.

(1) *Wirkung intravenöser Suprareninimjektionen auf die Kaninchenaorta.* Berlin. klin Woch. No. 2, 1907.

(2) Comunicazione fatta alla Società di Medicina interna e di Pediatria di Vienna il 9 novembre 1905.

(3) *Experimentelle Atheromatose der Aorta bei Kaninchen.* Russk. Wratsch, No. 11, 1907.

(4) *Die sklerotische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektionen.* Virch. Arch., Bd. 191, S. 42.

(5) Ziegler's Beiträge, Bd. 43, S. 147.

(6) *Neuer Untersuchungen über die experimentelle Pathologie der Blutgefässe.* Virch. Arch., Bd. 192, S. 86.

(7) *Untersuchungen über die Nebennieren bei Arterioskler. sowie über den Befund in Nebennieren und Aorta von Kaninchen bei intraven. Adrenalin.* V. A. Bd. 192, S. 338.

(8) XVIII Congresso della Società italiana di medicina interna.

*
* *

Le ricerche sperimentali che io ho compiuto sulle alterazioni aortiche dei conigli sottoposti alle iniezioni endovenose di adrenalina furono per consiglio del mio maestro, il prof. Marchiafava, dirette a vedere se fosse possibile in qualche modo modificare i risultati delle esperienze solite, somministrando contemporaneamente per la via orale alcune di quelle sostanze che vengono comunemente ritenute come predisponenti alla sclerosi delle pareti vasali, oppure utili a combatterne gli effetti.

Le prime esperienze furono cominciate su tre serie di conigli, una delle quali fu sottoposta alle sole iniezioni di adrenalina, una alle iniezioni di adrenalina e alla somministrazione di ioduro di potassio e l'ultima alla somministrazione di alcool prima e alle iniezioni di adrenalina poi.

Queste prime esperienze, fatte tre anni or sono, condussero a risultati che non parvero di particolare interesse e che perciò non vennero pubblicati; ma avendo in seguito, conformemente alle previsioni del prof. Marchiafava, ottenuto dei risultati degni di considerazione somministrando delle dosi di teobromina a conigli ai quali praticavo contemporaneamente delle iniezioni di adrenalina, ho creduto di dover aggiungere alla pubblicazione delle esperienze recenti anche il resoconto delle esperienze antiche.

Nel frattempo altri ricercatori studiarono l'effetto della iodipina, dello ioduro di potassio e di altre sostanze sulle alterazioni aortiche dei conigli adrenalinizzati; allora io volli estendere le mie ricerche anche all'azione della iodipina e, sebbene sperimentassi su un piccolo numero di animali, potei ottenere dei risultati che mi parvero dimostrativi. Essi non sono nuovi, ma mi sembrano importanti per dar maggior rilievo agli altri.

La soluzione di adrenalina che ho adoperato nelle mie ricerche era quella all'1 per mille (preparata dalla Casa Clin) da me per comodità diluita aggiungendo a parti quattro della soluzione madre parti sedici di acqua distillata e sterilizzata. La quantità di liquido che iniettavo era di 1 cmc. e le iniezioni venivano praticate per via endovenosa ogni due giorni.

L'animale da esperimento che ho sempre usato è stato il coniglio.

Subito dopo l'iniezione i conigli divenivano dispnoici, le pulsazioni del cuore si facevano rare e i vasi delle orecchie si contraevano intensamente.

Tutti questi fenomeni, talora gravi, dopo pochi minuti cessavano.

Per acquistare la convinzione che la contrazione delle arterie non dipendesse da uno stimolo dei centri vaso-motori, estirpai a due conigli il ganglio cervicale superiore del simpatico di un lato e, dopo aver constatato la permanenza della miosi pupillare e della vaso-paralisi dell'orecchio corrispondenti al lato operato, praticai le iniezioni di adrenalina. La contrazione dei vasi delle orecchie avvenne in ambedue i lati e, finchè durò l'azione della adrenalina, non fu possibile riconoscere in esse differenza alcuna.

Queste mie esperienze confermavano pienamente quelle di Josuè.

INIEZIONI DI ADRENALINA.

Coniglio 1°, pesa gm. 1600.

17 iniezioni endovenose di adrenalina.

Sull'arco dell'aorta si notano due piccole depressioni; dal fondo di ciascuna di esse sporge nel lume dell'arteria una piccola formazione verrucosa.

Coniglio 2°, pesa gm. 1700.

14 iniezioni endovenose di adrenalina.

Quasi tutta l'aorta sembra sana; appare però lievemente ispessita e poco elastica. Nell'aorta ascendente esiste una placca lunga circa mm. 4 e larga mm. 2, la quale ha forma ovale, con margini lievemente rilevati, fondo depresso e solcato da alcune rilevatezze che partendo da un lato vanno a raggiungere l'altro.

Coniglio 3°, pesa gm. 1600.

14 iniezioni endovenose di adrenalina.

Su tutta l'estensione dell'aorta toracica si vedono depressioni grandi come una testa di spillo, circondate da margini sollevati.

Tali alterazioni, riunendosi a gruppi, costituiscono vaste placche allungate nel senso del maggiore asse dell'arteria.

In complesso occupano quasi cm. 4 dell'aorta toracica e cm. 1 ½ dell'aorta addominale.

Nelle parti rimanenti dell'aorta si vedono sparse qua e là alcune rilevatezze ombelicate.

Coniglio 4°, pesa gm. 2500.

12 iniezioni di adrenalina.

Il primo tratto dell'arco aortico presenta una rilevatezza verrucosa lunga circa mm. 3 e larga mm. 1 ½.

Coniglio 5°, pesa gm. 2200.

13 iniezioni di adrenalina.

Lungo l'aorta ascendente si nota una placca piccola come una testa di spillo, arrotondata, leggermente rilevata, d'aspetto translucido.

Coniglio 6°, pesa gm. 1900.

13 iniezioni di adrenalina.

In prossimità dell'arco dell'aorta presenta una placca di pochi millimetri che appare formata da tante piccole depressioni arrotondate, toccantisi per i margini.

Coniglio 7°, pesa gm. 2300.

1 iniezione di adrenalina.

Nella prima parte della porzione ascendente dell'aorta si notano delle piccole rugosità di grandezza variabile da un grano di miglio a una lente: in tutto sono tre o quattro.

Nella prima porzione dell'aorta discendente si notano due piccole depressioni della parete.

Coniglio 8 e 9, pesano gm. 2000 ciascuno.
13 iniezioni di adrenalina per ciascuno.
Aorte macroscopicamente normali.
Coniglio 10° pesa gm. 2300.
12 iniezioni di adrenalina.
Aorta macroscopicamente sana.

Esame microscopico.

Numerosi pezzi presi in diversi punti delle aorte alterate dei conigli furono trattati, secondo le comuni norme di tecnica, per allestirne dei preparati istologici.

Le colorazioni furono eseguite secondo i metodi di Van Gieson, di Weigert (per le fibre elastiche), di Unna-Pappenheim e infine con l'ematossilina e eosina.

La descrizione non riguarda le alterazioni aortiche del coniglio 7°: di esse parlerò in seguito. In tutti gli altri casi il reperto istopatologico presenta tante somiglianze che ho creduto opportuno darne una descrizione complessiva.

Le alterazioni hanno sede quasi esclusivamente nella tunica media dell'aorta e hanno per lo più una disposizione a focolaio, sebbene, anche nelle parti che macroscopicamente sembrano sane, si vedano numerosi tratti alterati.

L'alterazione che colpisce più diffusamente il tessuto elastico, è la deformazione delle fibre, le quali perdono la normale ondulatura e cessano di essere regolarmente ordinate in serie parallele.

Nei più piccoli focolai le fibre elastiche si trovano ora frammentate e ridotte a una serie di piccolissimi granuli, ora si vedono terminare in un fiocco di piccolissime fibrille. Allontanandosi le une dalle altre le fibre elastiche, si formano degli spazi irregolari nei quali i nuclei delle fibrocellule muscolari si presentano ben colorati, ma più o meno irregolarmente disposti. Però alcune volte, anche in focolai di piccole dimensioni, si trovano tra le fibrocellule muscolari dei blocchi di sostanza opaca, amorfa.

In alcuni punti le fibre elastiche, senza mostrare gravi alterazioni, appaiono diradate e in corrispondenza di questi punti tutta la parete dell'aorta si mostra assottigliata.

Anche le alterazioni più gravi, distintamente visibili a occhio nudo, rivelano al microscopio d'essersi svolte nella tunica media. Esse sono analoghe a quelle precedentemente descritte, ma più intense. Le fibre elastiche finiscono per scomparire più o meno completamente nel seno del focolaio; all'intorno sono rettilinee e frammentate. Le fibrocellule muscolari subiscono gravi alterazioni e quasi tutto il focolaio è rappresentato da un detrito amorfo, spesso più o meno calcificato.

Anche all'intorno gli elementi cellulari dell'aorta presentano alterazioni regressive di vario grado. Con la colorazione di Unna-Pappenheim si mettono in evidenza nel focolaio poche cellule plasmatiche, tra le quali alcune, notevolmente grandi, sono polinucleari e sembrano risultare dalla fusione di più cellule vicine.

Mentre nella grande maggioranza dei casi sono colpiti gli strati interni della tunica media, non ho mai notato alterazioni che avessero sede esclusivamente nel-

l'intima. Solo in un caso, in corrispondenza di un focolaio della tunica media, osservai un ispessimento dell'intima. Si notava che lo strato più interno delle fibre elastiche, passando avanti al punto leso della tunica media, si sfioccava in una serie di sottilissime fibrille; al disopra di queste fibrille l'intima era ispessita, poverissima di nuclei, ialina.

Non ho osservato intorno ai *vasa vasorum* alterazioni degne di nota.

* * *

Allo scopo di studiare come si comportassero, rispetto alle iniezioni endovenose di adrenalina, i conigli precedentemente intossicati con l'alcool, sottoposi 4 conigli (del peso di gm. 2000 circa ciascuno) a un trattamento che consisteva in somministrazioni di alcool praticate a giorni alterni.

La quantità di alcool che introducevo nello stomaco ogni volta era di circa 10 cmc. diluiti con acqua fino a raggiungere il volume di 30-35 cmc.

Essendo uno dei conigli morto accidentalmente dopo la seconda somministrazione, sottoposi i rimanenti, dopo la decima somministrazione di alcool, ad una iniezione di adrenalina. Tutti morirono immediatamente e alla sezione mostrarono un notevole edema dei polmoni Le aorte erano macroscopicamente sane. La mucosa dello stomaco presentava numerose chiazze emorragiche di antica data.

* * *

Il fatto che si potessero ottenere sperimentalmente alterazioni aortiche, secondo alcuni paragonabili a quelle della arteriosclerosi umana, destò l'interesse di cercare delle sostanze che quelle alterazioni impedissero.

Alexander Kóranyi (1) infatti indicò la iodipina come mezzo efficace a tale effetto. Egli praticò iniezioni sottocutanee di iodipina a 12 conigli, ai quali contemporaneamente iniettava nelle vene l'adrenalina. Di questi 12 conigli solo uno mostrò alterazioni aortiche, mentre altri 12, iniettati con la sola adrenalina, presentarono tutti lesioni dell'aorta.

Cummius e Stont (2) ritennero che lo ioduro di potassio avesse la stessa efficacia.

Poco dopo Boveri (3) confermava solo parzialmente i risultati di Kóranyi avendo osservato che la iodipina riusciva a rendere meno intensi, ma non ad impedire gli effetti che l'adrenalina produce sull'aorta, mentre Bilaud (4) comunicava che nei suoi esperimenti lo ioduro di potassio non era stato affatto capace di opporsi all'azione dannosa dell'adrenalina sull'aorta.

I risultati di Koranyi furono decisamente contraddetti dalle esperienze di Leo Loeb e Fleischer (5), i quali indicavano invece il *Rodankalium* (RCNS) come mezzo efficace a impedire le alterazioni aortiche da adrenalina.

(1) *Ueber die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose.* Deutsche medizinische Wochenschrift, 1906, No. 17, pag. 679; Deutsche medizinische Wochenschrift, 1907, No. 5, pag. 191.

(2) Univ. of Penna. Medical Bullet., vol. XIX, fasc. 5.

(3) *Ueber die Wirkung des Jods auf das durch Adrenalin erzeugte Atherom der Aorta.* Deutsche medizin. Wochenschrift, No. 22, 1906.

(4) Deutsche Archiv. f. klin. Medizin, 1906, Bd. 87, S. 414.

(5) *Ueber den Einfluss von Jodpräparaten auf der durch Adrenalininjektionen hervorgerufenen Gefässveränderungen.* 1907, Deutsche medizinische Wochenschrift, No. 10, pag. 382.

I lavori di Kleineberger (1) e quelli di Kalamkoroff (2) davano sempre maggior fondamento ai dubbi elevati contro la iodipina quando comparvero i lavori di Schrank (3, 4) il quale affermò d'aver veduto come la spermina somministrata ai conigli, ai quali si praticavano iniezioni endovenose di adrenalina impedisse lo stabilirsi delle lesioni aortiche e che gli stessi effetti si avessero con le iniezioni di iodipina. Poichè la iodipina è efficace — rileva Schrank — mentre non lo è lo ioduro di potassio, nell'olio di sesamo, contenuto nella iodipina, risiede l'efficacia di questa.

Infatti poco dopo Gustav Morelli (5) dimostrava che l'olio di sesamo è valido come la iodipina, a impedire le lesioni aortiche che si ottengono con il Digalen.

In seguito G. Mansfeld e G. Kabdebó (6) indicarono la colina, che è contenuta (Schultze) nell'olio grasso della iodipina, come la sostanza capace di annullare gli effetti arterionecrotici dell'adrenalina.

Infatti i risultati delle loro ricerche furono che i conigli sottoposti alle iniezioni di adrenalina e al trattamento con la colina rimasero immuni da lesioni aortiche, mentre il 90 per cento dei conigli sottoposti alle sole iniezioni di adrenalina ebbero lesioni aortiche gravi.

La colina è, per quel che riguarda la pressione arteriosa, di azione antagonistica all'adrenalina. Infatti A. Desgrer e I. Chevalier (7) hanno trovato che la colina iniettata per via endovenosa, nella dose di 4-5 mmg. per ogni chilogrammo d'animale da esperimento, produce sul cane un rapido abbassamento della pressione sanguigna, che ancora dopo qualche ora si mantiene sotto la normale. La contemporanea iniezione di adrenalina (1/4 di mgm. di adrenalina per 100 mgm. di colina) neutralizza l'abbassamento della pressione del sangue.

Anche l'estratto di pancreas che ha azione antiadrenalinica (Zuelzer (8) fu usato per combattere le alterazioni aortiche sperimentali: sarebbe infatti riuscito al Ghedini (9) di impedire con esso le lesioni vascolari e viscerali dei prodotti surrenali.

I risultati che io ho ottenuto somministrando *per os* lo ioduro di potassio o la teobromina, oppure facendo iniezioni di iodipina, a conigli ai quali facevo contemporaneamente iniezioni endovenose di adrenalina, sono i seguenti:

INIEZIONI ENDOVENOSE DI ADRENALINA E SOMMINISTRAZIONE DI K J.

Coniglio 1°, pesa gm. 2000.

16 iniezioni di adrenalina; gm. 11 di ioduro di potassio.

Nella porzione ascendente dell'arco aortico si nota un ispessimento lineare esteso trasversalmente. Nella parte media dell'aorta toracica esistono due depres-

(1) *Ueber die Wirkung von Nebennierenpräparaten auf die Kaninchenaorta bei gleichzeitiger Anwendung Jodipin oder Jodkäli.* Zentralblatt f. inn. Med., No. 11, 1907.
(2) *Experimentelle Atheromatose der Aorta bei Kan. und der Einfl. der Jodpräp. auf diesen Prozess.* Russk. Wrattsch, No. 11, 1907.
(3) *Spermin- und Adrenalin- Arteriosklerose.* Orvosi Hetilap, No. 36, 1907.
(4) *Jodpräparate bei Adrenalin-Arterionekrose.* Orvosi Hetilap, No. 43, 1907.
(5) *Ueber Arterionekrose.* Berl. Klin. Woch., N. 8, 1908.
(6) *Die Verhütung der Adrenalin-Arteriosklerose.* Offizielles Protokoll der k. k. Gesell. der Aerzte in Wien. Sitz. vom 13. Nov. 1908.
(7) A. DESGRER e S. CHEVALIER. *Action de la choline sur la pression artérielle.* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, I, 146, n. 2.
(8) Berliner klinische Wochenschrift, 190i. 2 Dezember.
(9) XVIII Congresso della Società italiana di Medicina interna. Roma. 1908.

sioni, allungate longitudinalmente, il fondo delle quali ha una superficie lievemente irregolare e dura. Nell'aorta addominale esiste una vasta placca dura e di superficie irregolare. Essa è lunga circa un centimetro e larga mezzo centimetro all'incirca. Un'altro tratto leggermente alterato, lungo due millimetri e mezzo e largo un millimetro, esiste in corrispondenza del punto ove si uniscono le valvole semilunari aortiche sinistra e posteriore.

Coniglio 2°, pesa gm. 2000.

14 iniezioni di adrenalina; gm. 8,80 di ioduro di potassio.

L'aorta presenta lievi ispessimenti nella porzione discendente dell'arco.

Nell'ultimo tratto dell'aorta toracica e nell'aorta addominale esistono gravi alterazioni. Esse cominciano in alto con piccole formazioni arrotondate e depresse nella parte centrale, disposte a piccoli gruppi.

Le più piccole, che occupano le parti più alte dell'aorta, hanno un diametro di mezzo millimetro. Le più grandi raggiungono al massimo il diametro di 3 millimetri, vengono a reciproco contatto, senza tuttavia confondere i propri limiti che sono nettamente segnati da margini sollevati, circoscriventi delle depressioni scodellari, calcificate.

Coniglio 3°, pesa gm. 1900.

15 iniezioni di adrenalina; gm. 9,32 di ioduro di potassio.

La porzione addominale dell'aorta presenta vasti tratti calcificati di forma oblunga.

Questi venendo in contatto fra loro per i margini più stretti, formano una lunga striscia lungo la quale l'aorta si presenta indurita e calcificata.

Coniglio 4°, pesa gm. 2050.

15 iniezioni di adrenalina; gm. 9,82 di ioduro di potassio.

L'aorta è macroscopicamente normale.

Coniglio 5°, pesa gm. 1800.

10 iniezioni di adrenalina; gm. 4,57 di ioduro di potassio.

L'aorta è macroscopicamente normale.

Coniglio 6°.

5 iniezioni di adrenalina; gm. 1,75 di ioduro di potassio.

L'aorta è macroscopicamente normale.

Coniglio 7°.

1 iniezione di adrenalina; gm. 0.05 di ioduro di potassio.

Nel primo tratto dell'aorta, vicino al punto d'origine dell'arteria innominata, della carotide e della succlavia sinistre, si trovano alcuni piccoli ispessimenti.

Una placca lunga circa 4 millimetri e mezzo si trova nel primo tratto dell'aorta discendente e nell'ultimo tratto dell'arco aortico.

Le alterazioni presentate dalle aorte di questi conigli in nulla diversificano dalle alterazioni descritte nelle aorte di conigli trattati con la sola adrenalina.

Le alterazioni del coniglio 7° meritano una descrizione separata che faremo in seguito.

INIEZIONI ENDOVENOSE DI ADRENALINA ED INIEZIONI SOTTOCUTANEE DI IODIPINA.

Coniglio 1°, pesa gm. 1900.

14 iniezioni di adrenalina; 12 iniezioni di iodipina (10 % c. c. 1 ciascuna).

Alla sezione l'aorta si mostra macroscopicamente sana.

Coniglio 2°, pesa gm. 2300.

14 iniezioni di adrenalina; 12 iniezioni di iodipina (10 % c. c. 1 ciascuna).

Alla sezione si nota una piccola placca dura ed irregolare nella superficie, situata nella prima porzione dell'aorta discendente.

Coniglio 3°.

13 iniezioni di adrenalina; 11 iniezioni di iodipina (10 % c. c. 1 ciascuna).

Alla sezione si notano nell'aorta ascendente 3 placche calcificate le quali sono allineate longitudinalmente e vengono quasi a contatto tra loro. Il tratto alterato dell'aorta è lungo quasi un centimetro.

L'esame istologico dei tratti alterati dell'aorta dei conigli 2° e 3° dà un reperto completamente analogo a quello osservato nei conigli trattati con la sola adrenalina o con adrenalina e ioduro di potassio.

SOMMINISTRAZIONE DI TEOBROMINA. INIEZIONI DI ADRENALINA.

La somministrazione di teobromina era fatta quotidianamente in dosi variabili da gm. 0.25 a gm. 0.50. Le iniezioni di adrenalina erano fatte, come al solito, a giorni alterni.

Coniglio 1°, pesa gm. 2000.

14 iniezioni di adrenalina, gm. 8.90 di teobromina.

Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 2°, pesa gm. 2200.

14 iniezioni di adrenalina, gm. 8.90 di teobromina.

Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 3°, pesa gm. 2500.

14 iniezioni di adrenalina, gm. 8.90 di teobromina.

Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 4°, pesa gm. 2600.

12 iniezioni di adrenalina, gm. 10 di teobromina.

Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 5°, pesa gm. 1900.

14 iniezioni di adrenalina, gm. 12 di teobromina.

Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 6°, pesa gm. 1800.

15 iniezioni di adrenalina, gm. 15 di teobromina.

Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 7°, pesa gm. 2100.
7 iniezioni di adrenalina, gm. 5.50 di teobromina.
Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 8°, pesa gm. 2000.
21 iniezioni di adrenalina, gm. 14 di teobromina.
Dopo ogni iniezione di adrenalina ebbe bradicardia intensissima per 4-5 minuti.
Dopo la 8ª iniezione ebbe apnea, bradicardia, spasmo di tutti i muscoli del corpo, convulsioni generali. Pochi minuti dopo tornò allo stato normale. Attacchi simili si ripeterono dopo ogni iniezione.
In seguito al 2° attacco rimase paresico nella metà sinistra del corpo.
Alla sezione l'aorta di questo coniglio si mostrò alterata in un piccolo tratto della sua porzione ascendente. La superficie lesa era appena di due millimetri quadrati.

Coniglio 9°, pesa gm. 2100.
18 iniezioni di adrenalina, gm. 11 di teobromina.
Aorta macroscopicamente normale.

Coniglio 10°, pesa gm. 2300.
24 iniezioni di adrenalina, gm. 15 di teobromina.
Alla sezione l'aorta di questo coniglio presentava una depressione grande quanto una testa di spillo, situata vicino all'origine del tronco innominato.

Esame microscopico delle aorte.

Nelle parti dell'aorta macroscopicamente sane, si vedono col microscopio delle alterazioni consistenti in irregolarità della ondulatura, in frammentazioni e sfibramenti delle fibre elastiche.

I nuclei delle fibro-cellule muscolari, invece di essere regolarmente allineati, sono rivolti in tutti i sensi.

In alcuni punti si trovano delle piccolissime zolle di sostanza amorfa, sulle quali sono talora avvenute delle deposizioni calcaree.

L'accumularsi di tali alterazioni in tratti limitati riesce ad aumentare qua e là lo spessore dell'aorta.

In altri punti le fibre elastiche e le fibro-cellule muscolari si mostrano semplicemente diradate: dove tale diradamento è maggiore, la parete aortica si mostra assottigliata *in toto*.

Le alterazioni visibili a occhio nudo, presentate dal coniglio 8°, risultano microscopicamente di un ampio focolaio di necrosi con calcificazione; in seno del quale si apre una fessura parallela alla superficie del vaso. La alterazione colpisce gli strati interni della tunica media.

Nel coniglio 10° si passa rapidamente dalle parti macroscopicamente sane dell'aorta alla parte alterata. In tutta vicinanza di questa le lamelle elastiche cominciano ad allontanarsi tra loro e poi si ripiegano bruscamente formando un angolo

quasi retto aperto all'esterno. La superficie interna dell'aorta presenta così una piccola depressione, mentre la superficie esterna è rilevata.

Nel tratto alterato lo spessore della parete non è diminuito; le fibre elastiche sono rettilinee e solo poche appaiono frammentate. Tra di esse si vedono dei piccoli ammassi di sostanza amorfa. Le fibrocellule muscolari hanno una disposizione molto irregolare. Non si vedono tratti calcificati. Non si trovano plasmacellule.

All'esame microscopico dei reni, del fegato e delle capsule surrenali non si rilevano alterazioni apprezzabili.

* * *

Miles e Johnstone (1) hanno osservato che nei conigli si trovano spesso delle alterazioni spontanee dell'aorta. Essi anzi affermano che tali lesioni sono tanto frequenti da rappresentare quasi la regola e, in seguito alle loro ricerche, hanno affermato che le arteriosclerosi dei conigli assoggettati alle iniezioni di adrenalina non dipendono affatto dalle iniezioni.

Tali conclusioni sono in evidente contraddizione con l'esperienza generale di tutti coloro che hanno avuto l'occasione di osservare molte aorte di conigli; infatti è ben vero che si trovano talora dei conigli che spontaneamente presentano lesioni aortiche, ma essi sono in numero scarsissimo, mentre le alterazioni aortiche nei conigli trattati con iniezioni di adrenalina sono frequentissime.

Pearce (2) si è occupato di questo argomento e ha potuto contraddire le affermazioni di Miles e Sohnstone.

Quasi nello stesso tempo M. Lucien e I. Perisot (3) hanno voluto osservare le aorte di 200 conigli. Essi trovarono solo dieci conigli che avevano lesioni ateromatose dell'aorta. In sette casi si trattava di piccoli ispessimenti biancastri; negli altri tre le alterazioni erano più gravi ed era già avvenuta la deposizione di sali calcarei e la formazione di aneurismi. L'esame microscopico dei tratti alterati dell'aorta mostrava una certa corrispondenza con le lesioni ottenute sperimentalmente.

Quest'ultimo risultato è un po' diverso da quello ottenuto da Ophüls (4) un anno avanti. Infatti questi, avendo avuto l'occasione di studiare una aorta che presentava lesioni sclerotiche spontanee, osservò che l'aspetto istologico era differente da quello che mostrano gli ordinari casi di lesioni aortiche da adrenalina e si avvicinava invece all'aspetto delle lesioni arteriosclerotiche umane.

Nel corso delle mie ricerche ebbi due volte l'occasione di osservare alterazioni aortiche in conigli morti subito dopo la prima iniezione di adrenalina; siccome le alterazioni osservate sono di tale natura da escludere che si sieno potute produrre in pochi minuti, mi pare sicuro che esse rappresentino alterazioni preesistenti e perciò spontanee.

(1) Citati da PEARCE.
(2) Journal of Americ. Assoc.. n. 18, 1908,
(3) *L'athérome spontané chez le lapin. Sa frequence et ses charactères généraux.* Soc. de biologie, n. 18, 1908.
(4) *Spontane Aortensklerose bei einem Kaninchen.* Journ. of Americ. Assoc.. n. 7, 1907.

STATO ANATOMICO DELLE AORTE SPONTANEAMENTE ALTERATE.

Le alterazioni microscopiche di queste aorte corrispondono in parte a quelle osservate nei conigli sottoposti a iniezioni di adrenalina; in parte però ne diversificano completamente.

Così una volta ho osservato che un focolaio, invece di presentare i fatti regressivi soliti, era rappresentato da un gruppo di cellule connettivali giovani, le quali occupavano uno spazio limitato da fibre elastiche notevolmente alterate.

Ho notato che qualche gruppo di cellule connettivali si trova qua e là sparso anche nel tessuto dell'aorta che non ha alterazioni a focolaio.

In un altro luogo ho notato che la parete, invece di essere più o meno regolarmente lamellosa, era costituita da una larga chiazza di tessuto connettivale quasi esclusivamente rappresentata da fibre elastiche. Il detto tessuto si presenta crivellato di piccoli fori, ciascuno dei quali contiene una cellula connettivale. In questo tratto la parete arteriosa è notevolmente assottigliata.

In altri punti ho trovato alterazioni simili, ma più limitate; talora infine si trova un ispessimento dell'avventizia rappresentato dal tessuto descritto.

In un altro caso ho trovato che l'alterazione consisteva in uno scollamento dell'intima dalla tunica media; l'intima formava una sottile parete a una grande cavità, occupata solo in parte da scarsi elementi cellulari liberi. La maggior parte di queste cellule apparivano variamente alterate e alcune di esse si riunivano formando delle vere cellule giganti.

La ricerca di parassiti (con liquido di Löffler, violetto di genziana, fucsina carbolica, metodo di Giemsa) rimase infruttuosa.

In seguito a queste osservazioni, fatte accidentalmente, ho voluto esaminare altre 18 aorte di conigli che non avevano mai avuto iniezioni di adrenalina, e non mi è più riuscito di osservare alterazioni spontanee. Sono perciò venuto alla stessa conclusione, alla quale giunsero Pearce, Lucien e Perisot: che, se esistono alterazioni aortiche spontanee nei conigli, queste certamente sono rare, e in ogni modo non possono farci dubitare che la adrenalina provochi nei conigli alterazioni aortiche.

La corrispondenza tra le alterazioni adrenaliniche e le spontanee delle aorte dei conigli, mi pare in qualche parte perfetta. Vicino a queste parti però ne esistono altre, nelle quali scompare ogni corrispondenza: infatti non mi è mai riuscito di trovare tra le alterazioni da adrenalina la proliferazione delle cellule connettivali e la disposizione reticolare del tessuto elastico che ho veduto in una aorta spontaneamente lesa. È probabile che queste nuove alterazioni rappresentino i diversi stadi di un processo che porta a guarigione quelle che assomigliano alle alterazioni da adrenalina.

Il reperto che presentava il coniglio 2° mi rimane completamente nuovo.

***

Il complesso delle mie ricerche contribuisce ad affermare che:

1° l'azione tossica dell'adrenalina sui vasi si esplica all'infuori dei nervi vasomotori;

2° le alterazioni aortiche spontanee dei conigli sono rare e non sempre somigliano a quelle ottenute sperimentalmente;

3° con le iniezioni endovenose di adrenalina si ottengono frequentemente alterazioni regressive, per lo più a focolaio, nell'aorta dei conigli;

4° la dose letale di adrenalina somministrata per via endovenosa è minima nei conigli sottoposti a una intossicazione alcoolica prolungata;

5° l'uso dello ioduro di potassio o della iodipina non modificano sensibilmente la resistenza dell'aorta dei conigli rispetto all'adrenalina;

6° sembra che la somministrazione della teobromina ritardi sensibilmente lo stabilirsi delle gravi alterazioni aortiche nei conigli trattati con iniezioni endovenose di adrenalina.

Le necrosi prodotte dall'adrenalina nelle aorte dei conigli furono ritenute da alcuni come l'effetto dell'aumentata pressione sanguigna; da altri furono attribuite a una azione tossica diretta agente sulle pareti dei vasi.

Falk (1) ha invocato ambedue questi fattori.

Recentemente in favore dell'azione tossica si sono accumulate osservazioni notevoli. Infatti, neutralizzando l'azione ipertensiva dell'adrenalina con sostanze capaci di abbassare la pressione arteriosa, come la euftalmina (Mironescu) (2) e il nitrito di amile (Watermann) (3), non si riesce a impedire le alterazioni aortiche. Inoltre l'iniezione di sostanze ipertensive, come la Brenzkatechin (Leo Loeb e S. Githens) (4), non lede affatto l'aorta.

Durante il corso delle mie esperienze osservai che nei conigli, ai quali veniva somministrata la teobromina, si producevano, dopo l'iniezione di adrenalina, disturbi identici a quelli che subivano gli altri. Siccome non veniva diminuita l'intensità, nè la durata del periodo di ipertensione adrenalinica, io penso che nella genesi delle necrosi aortiche la tensione arteriosa abbia poca importanza.

È probabile che l'azione necrosante dell'adrenalina venga diminuita dagli effetti fisiologici della somministrazione di teobromina. Infatti è noto (Langlois) (5) che nel meccanismo di distruzione dei principî attivi delle capsule surrenali hanno grande importanza le variazioni di molti fattori organici.

In questo modo si potrebbe spiegare l'effetto osservato della teobromina, se non potesse essere dimostrata la sua azione diretta sulla adrenalina.

(1) *Adrenalinveränd. an den Gefässen und deren experimentelle Beeinflussung.* Kongress f. inn Med. in Wiesbaden, 15-18 April 1907. — *Die durch Adrenalininjekt. an Kanin. hervorgeruf Gefässveränd.* Ztschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 4, H. 2.

(2) *Wirkung des Adren. und des Eupht. auf den Blutdruck bei Kaninchen.* Therap. Monatsch., No. 1, 1906.

(3) *Einige Bemerkungen zur Frage Arteriosklerose nach Adrenalin Injektionen.* Virch. Arch. Bd. 191, S. 102.

(4) *The vascular lesions produced by adrenalin.* American Journal of the Medical Sciences, 1905.

(5) Arch. de Physiol. normale et path., 1898.

II.

R. Istituto di Clinica medica
diretto dal prof. Guido Baccelli

Il morbo di Addison e le secrezioni interne

pel dott. EVELINO LEONARDI, assistente volontario.

In un breve periodo di tempo ebbi occasione di avere in cura tre addisoniani, di cui seguii attentamente tutte le fasi della malattia, avendo poi la non frequente fortuna di potere esercitare su ogni caso il controllo anatomico e l'indagine istologica.

I risultati della mia modesta osservazione che oggi rendo pubblici tendono ad allargare la conoscenza clinica e fisio-patologica di questa terribile malattia.

***

Caso I. — M... E..., di anni 38, nato a Terni, operaio presso le Acciaierie. Il padre morì a 65 anni per emorragia cerebrale; la madre è vivente; un fratello morì di vaiuolo; due zii materni morirono per emorragia cerebrale, un altro suicida. È ammogliato ed ha quattro figli sani; modico bevitore, non fumatore, non luetico.

Da sedici anni lavora alle saldature elettriche delle corazze e da almeno 5-6 anni aveva osservato un leggero tremore agli arti superiori.

Verso la metà di aprile 1907 cominciò ad avvertire una prostrazione di forze, e i famigliari gli fecero notare che la pelle del corpo aveva acquistato un colorito scuro. Essendo in questo periodo in isciopero, egli fu costretto a un riposo forzato per oltre tre mesi, in capo ai quali, sentendosi migliorato e senza aver fatto alcuna cura, ritornò al suo lavoro.

Intanto il colorito bronzino era scomparso, ma dopo un mese ricomparve la stanchezza e fece allora varie cure ricostituenti ed iniezioni ferruginose senza risultato.

Alla fine di settembre venne sotto la mia osservazione quando era già in atto un'astenia completa, anoressia, conati di vomito, alvo diarroico. Non esisteva più colorazione bronzina, ma intanto insorsero vomiti, coma, e negli ultimi due giorni qualche elevazione termica.

L'esame obiettivo dimostrava un individuo mediocremente sviluppato, ma sano. Negativa l'ascoltazione e la percussione del torace; nulla a carico degli organi addominali e dell'apparecchio circolatorio. Urine normali per qualità e quantità. Temperatura normale. Esisteva un tremore delle mani se si metteva il paziente nell'atto di chi giura, ma all'infuori di questo disturbo il paziente non aveva sofferto altre malattie, se se ne eccettui una congiuntivite cronica, accompagnata anche da una sensibile diminuzione della facoltà visiva. Tale fatto era messo dal paziente in relazione al suo mestiere, poichè gli operai addetti alla saldatura elettrica (sistema Benardos, come quello in uso nelle Acciaierie di Terni) lavorano sotto una intensità elettrica di 20 mila watt, equivalente alla potenza luminosa di oltre 15 mila candele. Il metallo da saldare costituisce l'anodo, mentre il catodo è costituito da una verga di carbone che viene manovrata dall'operaio saldatore.

Bisogna tuttavia avvertire che l'operaio è protetto da uno schermo e che sorveglia l'operazione attraverso a sei lastre sovrapposte di vetri rossi.

***

Ai 10 di ottobre praticai l'autopsia, presenti il collega Bracci, chirurgo primario di Terni, e dott. Piroli, direttore dell'infermeria presidiaria di Terni.

Avanzata putrefazione. Meningi normali, non aderenti. Massa cerebrale senza alterazioni macroscopiche. Cuore sano, enormemente flaccido. Polmoni antracotici, il sinistro libero nella cavità pleurica, il destro aderente alla pleura parietale e diaframmatica. Peritoneo normale: stomaco e intestini distesi da gas. Milza aumentata *circa otto volte* il suo volume. Fegato normale.

La capsula surrenale destra, grande come un piccolo arancio, completamente caseificata.

La sinistra, grande come una noce, era piuttosto sclerotica con caseosi limitata in qualche punto.

La tiroide non si sarebbe riconosciuta a prima vista: la sua struttura anatomica grossolana era così cambiata, che non esistevano più neanche le divisioni in lobi. Si trovava un corpo molle, allungato, di consistenza gelatinosa.

La ipofisi invece era dura, sclerotica, e si potè distaccare dalla sella turcica, avendo l'aspetto di un piccolo fagiuolo.

CASO II. — M... S..., di anni 35, da Spoleto, donna di casa.

Nulla nel gentilizio. Ha due fratelli e due sorelle tuttora viventi e sani. Non sofferse malattie degne di nota. Fu mestruata a 15 anni. A 19 anni ebbe un figlio e dopo il parto non ha avuto più mestruazioni per tutta la sua vita. Il figlio conta adesso 15 anni ed è sano e robusto.

Nell'aprile 1907 essendo scoppiato un grande sciopero nelle Acciaierie di Terni, dove lavorava il marito, la paziente per sopperire ai bisogni di casa si recò a lavorare presso lo iutificio Centurini in qualità di tessitrice di iuta. Vi rimase fino al luglio seguente, nel qual tempo il marito riprese le proprie occupazioni, ed essa potè tornare ad accudire alle faccende domestiche.

Ma alla fine di settembre cominciò a sentire stanchezza profonda ed inappetenza ostinata. Fece diverse cure inutilmente, e nell'ottobre cominciò ad apparire una tinta bronzina in diversi punti del corpo. La malata si mise a letto con sonnolenza e vomito.

Ai primi di novembre vidi la malata in consulto, e dopo una settimana praticai l'autopsia, presenti i colleghi del caso precedente.

Il decorso era stato rapidissimo: la paziente era passata, in un paio di mesi, al male e alla morte da uno stato di salute veramente rigoglioso.

Si trattava di uno dei più belli campioni del sesso femminile: alta, slanciata, di forme giunoniche. L'esame obiettivo non rivelava nulla negli organi respiratorî, circolatorî e addominali. La cute del dorso delle mani, le regioni laterali del collo, la fronte presentavano sopratutto la caratteristica colorazione. Temperatura normale; polso lento, ipoteso, con 70 battiti per minuto.

Urine abbondanti: la malata beveva molto, perchè tormentata da sete intensa. Non si ritrovarono componenti anormali. L'esame del sangue non dava risultati particolari.

Essendo questo il secondo caso che mi accadeva di osservare in breve spazio di tempo, portai l'attenzione sulla fossetta del giugulo e potei in vita diagnosticare una degenerazione calcarea della tiroide, che fu confermata perfettamente all'autopsia. Si sentiva infatti il lobo destro sporgere sui tessuti circostanti con punte dure e bernoccolute.

Premendo leggermente sulla tiroide si provocava vomito. Questo fatto (lo noto per incidente) si trova anche nel reumatismo articolare acuto quando esiste il così detto *segno tiroideo*. La tiroide è dolente allora e la pressione di essa provoca vomito. Questo vomito degli artritici che persiste dinanzi ai comuni rimedi, cede facilmente con la somministrazione di tiroidina.

***

All'autopsia la massa cerebrale non offre argomento ad alcuna considerazione. Il cuore è normale, ma flaccido. I polmoni e la pleura sono sani. La milza è ingrossata almeno tre volte il suo volume. Il fegato, lo stomaco, gl'intestini sono normali.

La capsula surrenale di sinistra è ingrossata e completamente caseificata: il rene sottostante è anch'esso ipertrofico.

La capsula surrenale destra, di grandezza normale, ha piccoli focolai di caseificazione: il rene è normale.

La tiroide è ipertrofica. Il lobo destro è completamente alterato, ripieno di focolai sclerotici, calcificati. Sul lobo sinistro si trova all'estremità inferiore un focolaio gelatinoso.

Ovaio destro ipertrofico, degenerato.

Ovaio sinistro completamente atrofico.

Ipofisi aderente, lacerabile, che si asporta in piccoli pezzi.

CASO III. — M... A..., di anni 27, da Stroncone, contadina.

Il padre morì per malattia non ben precisata; la madre è vivente. Ha due fratelli sani. È stata sempre bene. Si mestruò a 17 anni. Nel novembre 1906 restò incinta illegittimamente, e questa gravidanza le fu causa di gravi patemi e di continui timori per paura di essere scoperta dai fratelli. Nell'agosto 1907 partorì e si allogò come balia fuori del proprio paese. Durante l'allattamento e la gravidanza notò con sorpresa la presenza delle mestruazioni anche in quantità piuttosto abbondante.

Nell'ottobre il flusso mestruale si arrestò e incominciarono i primi disturbi della presente malattia.

Essa tornò presso la sua famiglia, sospese l'allattamento e iniziò una cura ricostituente. Ma intanto notava che la pelle assumeva un intenso colorito scuro e che essa non era più capace di accudire alle sue faccende in preda ad una prostrazione profonda.

Negli ultimi del dicembre 1907 fui consultato dalla paziente, e, memore delle alterazioni tiroidee riscontrate negli altri due casi precedenti, prescrissi la cura di tiroidina Zambelletti alla dose di 3 compresse *pro die*: ogni compressa conteneva 20 centigrammi di glandola seccata.

Il risultato fu momentaneamente meraviglioso. Dopo 20 giorni di cura la malata venne in persona a trovarmi al mio domicilio, avendo percorso a piedi 6-7 chilometri senz'alcuna difficoltà.

Il colorito bronzino della pelle era scomparso, la stanchezza aveva ceduto il posto a una risvegliata energia, la psiche desta e ben disposta, e in questo tempo ricomparvero anche le mestruazioni.

Questo benessere durò fino all'aprile 1908, in cui ricominciò l'astenia, la tristezza e la tinta scura della cute. La paziente andò rapidamente aggravandosi, accusando violente precordialgie, e alla fine di maggio praticai l'autopsia, presente il collega Fagiuoli, che era stato il medico curante ai primi inizi della malattia.

Anche in questa malata l'esame obiettivo non rivelava fatti di qualche interesse.

Nulla a carico dei polmoni, nulla a carico dell'apparecchio circolatorio.

Polso piccolo, lento; orina normale per quantità; leggere tracce di albumina all'esame qualitativo.

L'esame del sangue non rivelava nè mielociti, nè globuli rossi nucleati.

Emoglobina 75. Dinamometria a destra 100, a sinistra 95. Temperatura normale.

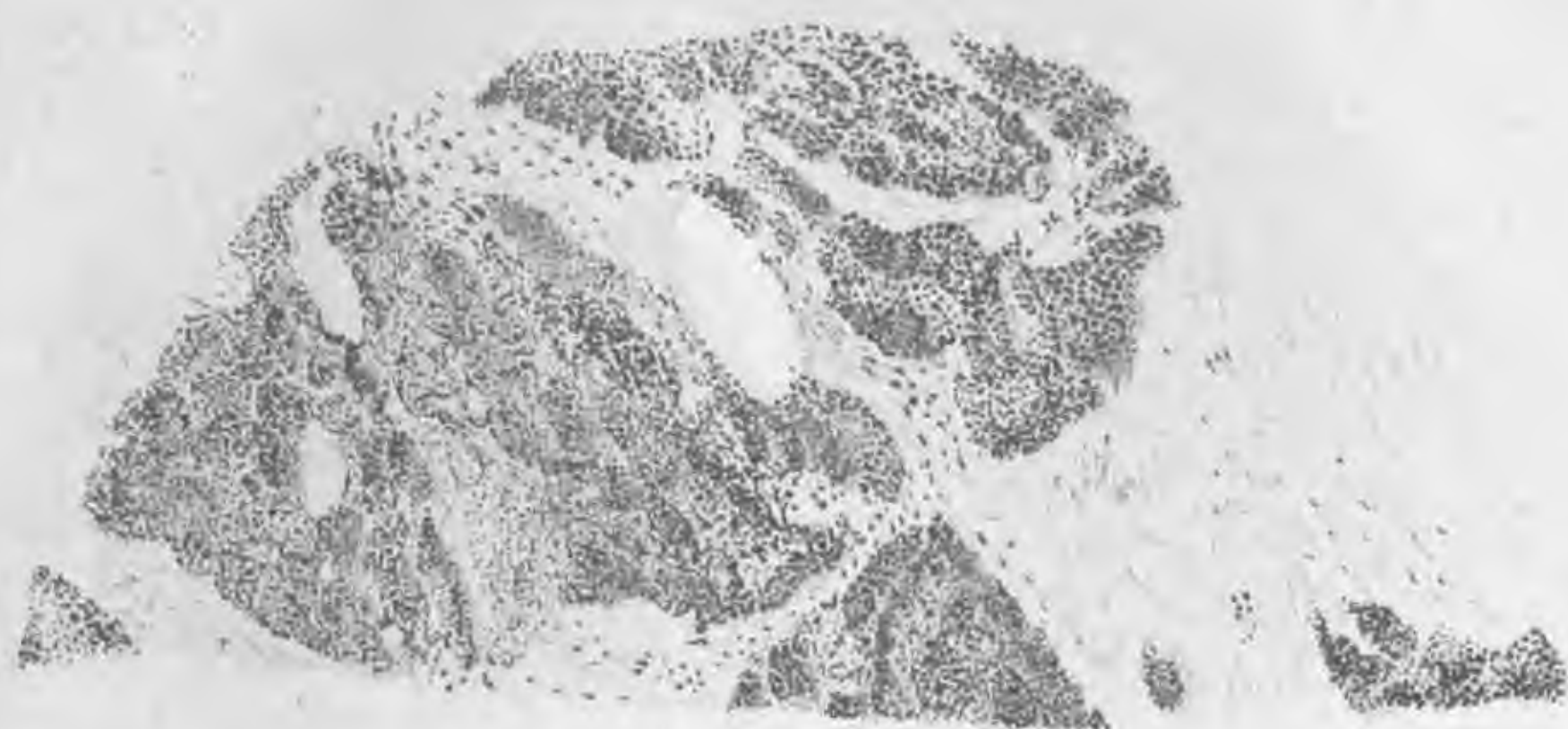
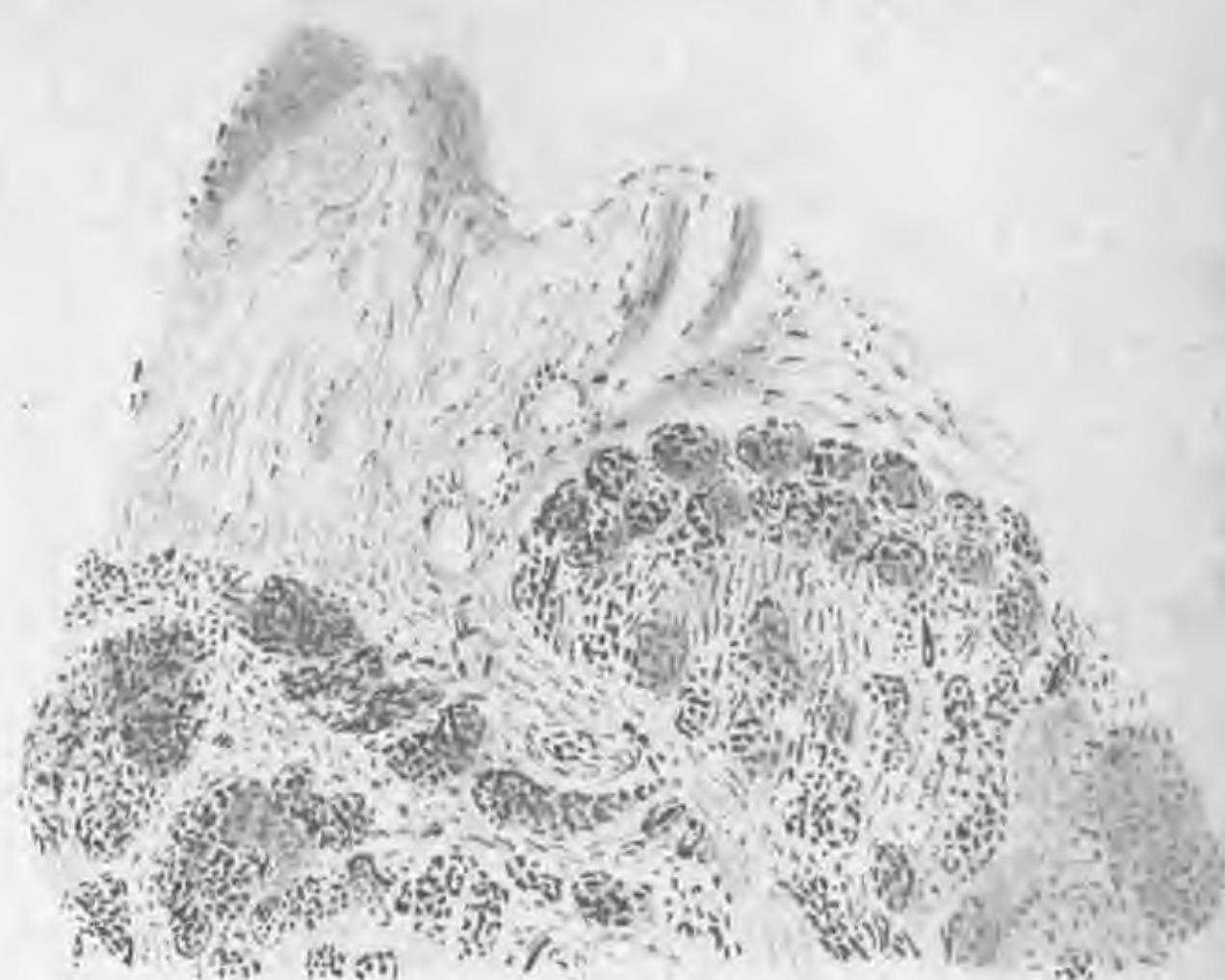
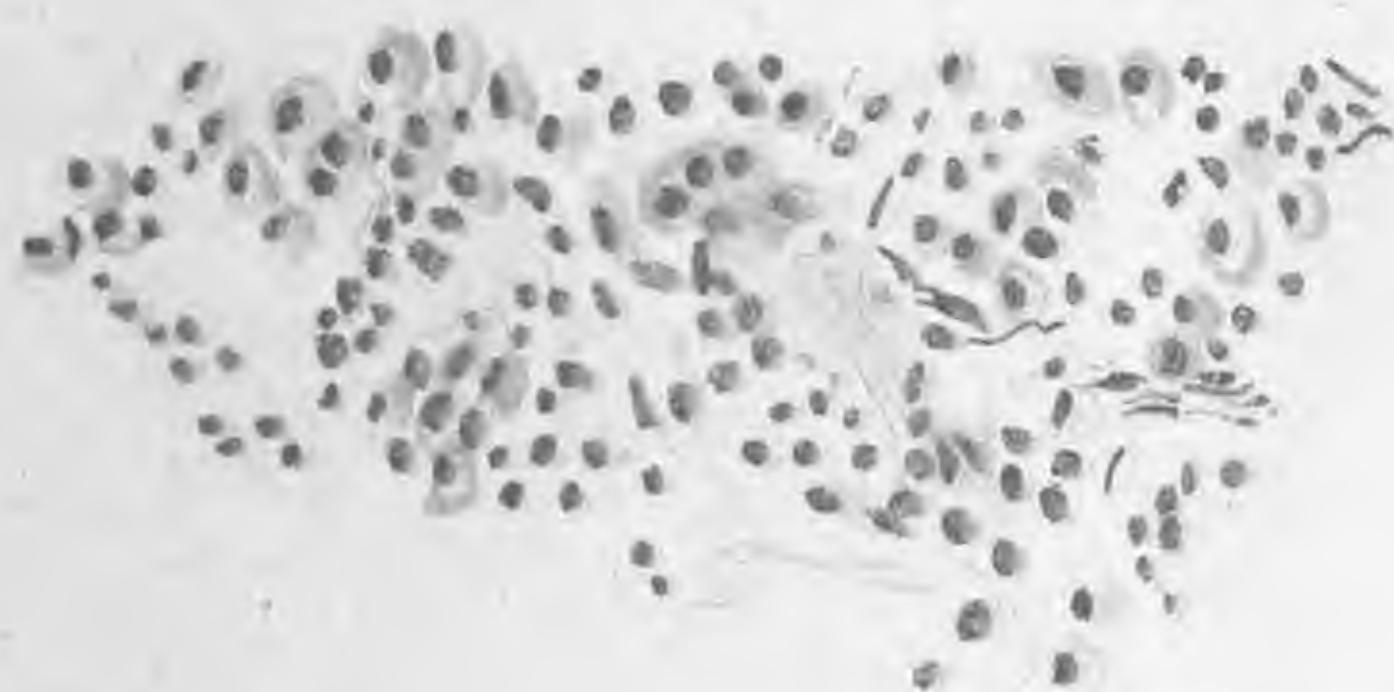
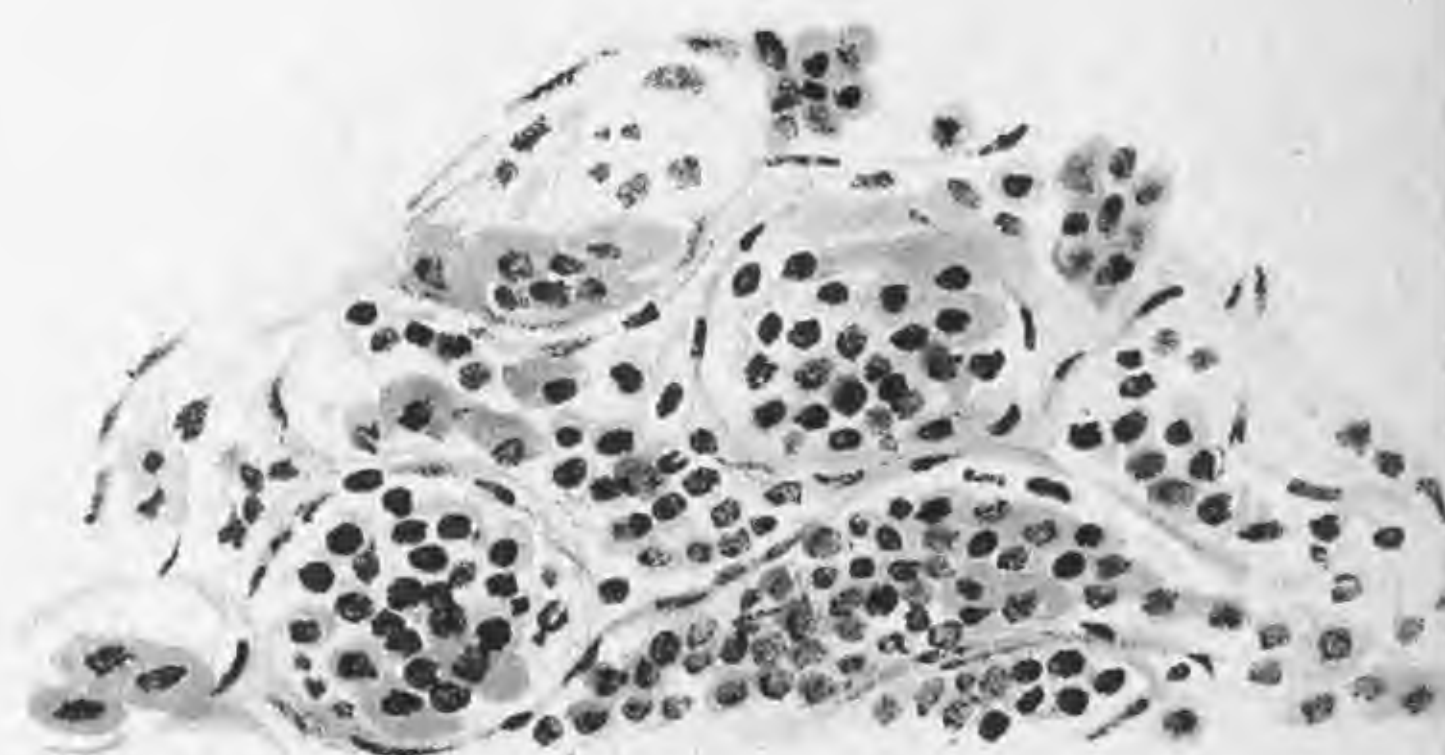
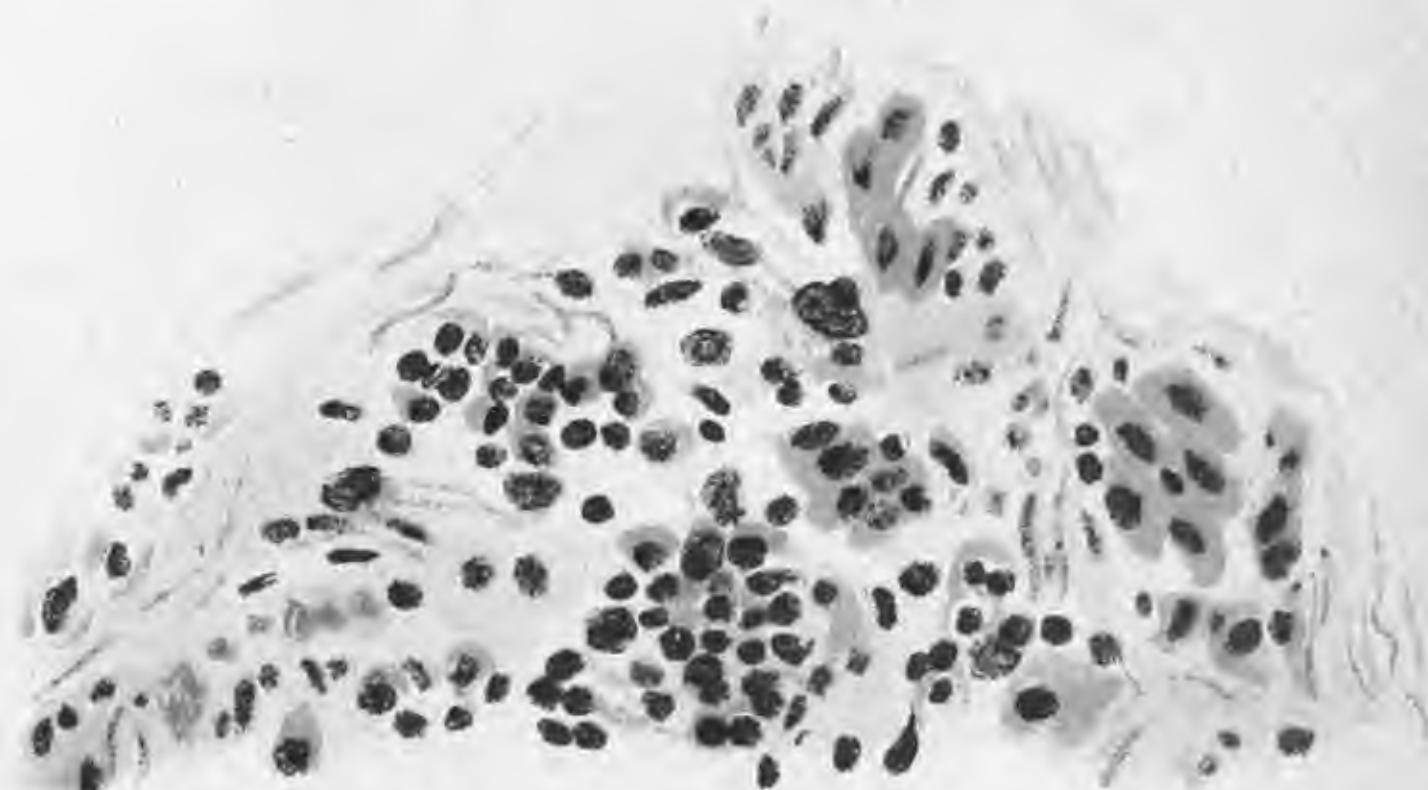
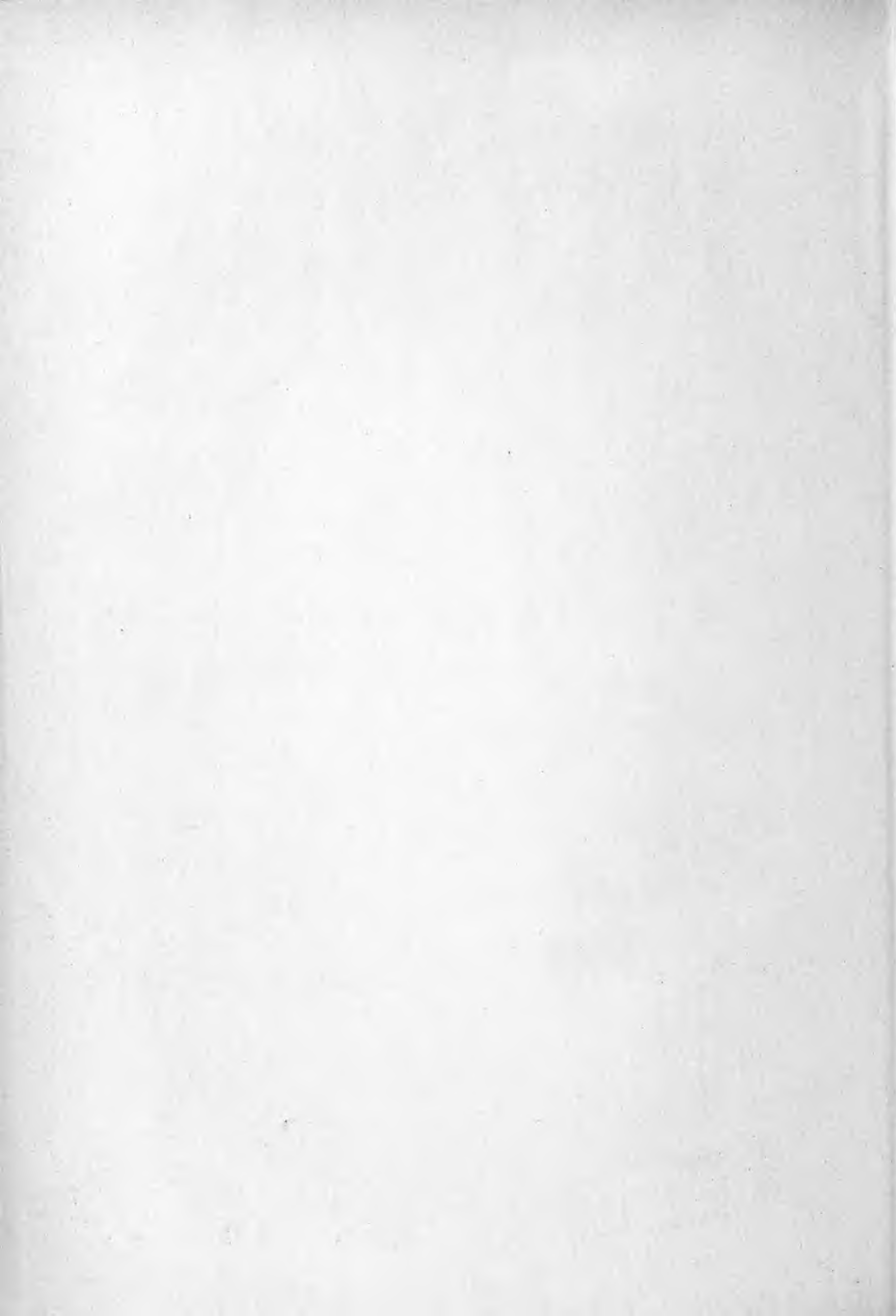
* * *

Autopsia. Il cadavere è intensamente colorito; in alcuni punti è addirittura nerastro, e sulla parte interna delle coscie si vedono zone di cute sfumate che si potrebbero prendere per bruciature superficiali fatte con una fiamma fuligginosa.

Sostanza cerebrale fortemente edematosa. Nulla nei ventricoli. Polmoni sani: pleure non aderenti. Cuore piccolo, flaccido. Milza ingrandita.

Capsule surrenali da ambedue i lati di grandezza normale, caseificate, sclerotiche in alcune sezioni e quasi calcificate.

Tiroide grande tre volte il normale, dura, aderentissima ai tessuti circostanti.

Ipofisi spappolabile che si asporta in pezzetti.

***

L'esame istologico fu praticato presso l'Istituto di Patologia generale di Roma, diretto dal prof. Bignami.

Dei pezzi asportati andarono perdute le ovaie: gli altri furono conservati in alcool puro per 24 ore e poi passati in soluzione acquosa di formalina.

Per le figure fu adoperato il microscopio di Leitz. La colorazione è fatta con ematossilina di Erlich ed eosina.

Capsule surrenali. — (Figura *S*). Si è fatta una sola figura perchè le alterazioni istologiche corrispondono a quelle macroscopiche, che sono identiche per i tre casi.

Si trova la ben nota caseificazione con rari punti in cui si può riconoscere la struttura normale. La capsula è convertita in una massa amorfa circondata da un connettivo sclerotico fibroso, con scomparsa del tessuto glandolare, formazioni tubercolari e cellule giganti.

Tiroide. — Quest'organo si mostra in preda ad una vera tiroidite cronica che si ritrova in tutti tre i casi.

V'è qualche differenza nella intensità del processo, e nel secondo caso (figura T_2) l'esame istologico conferma il reperto macroscopico, poichè i grossi vasi sono in preda a infiltrazione calcarea ed i follicoli sono completamente privi di sostanza colloide.

In generale si nota disuguaglianza nella grandezza dei follicoli tiroidei, dei quali alcuni sono molto ampi.

In alcuni lobi si trovano invece accumuli di follicoli piccoli poverissimi di sostanza colloide o addirittura sprovvisti. Sono, al contrario, ricchi di elementi cellulari e in alcune sezioni v'è un notevole aumento del connettivo interstiziale.

Questa descrizione si riferisce specialmente al 3° caso (figura T_3), mentre nei due casi precedenti (T_1-T_2) si vede chiaro che le zolle patologiche sono in minor quantità, ma vi sono però numerose zone alterate dalla putrefazione, specialmente nella parte superiore delle figure.

Nelle tre ipofisi le alterazioni sono egualmente costanti. Vi si nota ipertrofia con notevole aumento di cellule cromofile (figure I_1, I_2, I_3).

***

I fatti osservati si prestano a molte e complesse considerazioni che sorgono sempre ogni volta che uno si accinga a volere approfondire la oscura sindrome del morbo di Addison.

Invero non si arriva a comprendere chiaramente se ogni addisoniano sia un tubercoloso, perchè questa tubercolosi rimanga così limitata e se la sola malattia delle capsule surrenali sia capace di farci intendere tutta la vasta sindrome del morbo bronzino.

Nei nostri malati, ad esempio, non abbiamo trovato la più piccola nota ereditaria riferibile alla tubercolosi: nulla nei loro discendenti, nulla nella loro anamnesi personale prossima e remota.

L'esame obbiettivo fu negativo e anche l'autopsia è stata completamente muta a quel riguardo. In questi malati i polmoni, la pleura, il peritoneo, i reni, le ghiandole sono completamente immuni.

Perchè dunque un tubercoloso comune può da un focolaio primitivo presentare una diffusione anche rapida del processo tubercolare a tutti gli altri organi e ciò non ostante non diventa mai un addisoniano? E, al contrario, perchè uno che ha una tubercolosi delle capsule surrenali non presenta invasioni e alterazioni tubercolari negli altri organi?

Sembrerebbe che una qualche barriera impedisse al bacillo di Koch di penetrare nelle surrenali, e che una volta penetrato non sia più capace di trovare la via d'uscita.

Il mistero dunque non potrebbe essere più profondo, e oggi stesso molte quistioni cerchiamo risolvere che Addison pose cinquant'anni fa. Anzi, noi non ancora possiamo dare la prova che l'alterazione delle capsule sia veramente la causa del morbo bronzino.

In primo luogo nessuno ha mai potuto riprodurre sperimentalmente la sindrome addisoniana. L'ablazione di una capsula, di tutte due, lo schiacciamento di esse, la puntura, lo svuotamento graduale ideato da Vassale, hanno riprodotto la paralisi, dimagramento, tremori, ipotermie, abbassamento di pressione, ma mai una volta sola un quadro che anche approssimativamente potesse assomigliare al morbo bronzino.

In secondo luogo, in una statistica di parecchie centinaia di casi messa insieme dal Lewin, le capsule erano alterate soltanto 88 volte per cento: 12 volte per cento dunque questa relazione fra alterazione delle capsule e morbo bronzino non era necessaria.

Si può allora affermare che l'alterazione delle capsule conduce talvolta al morbo bronzino, non già che essa ne sia l'unica causa possibile.

In terzo luogo è anche vero che vi sono lesioni capsulari *senza pelle bronzina*, e se questa mancanza di colorazione coincidesse anche una volta sola con uno di quei casi 12 % in cui *non si trovano lesioni capsulari*, il malato di che malattia sarebbe morto e l'anatomico quali lesioni andrebbe a cercare?

Poichè fatti di questo genere sono tutt'altro che rari, e il Murri narra che un autore inglese ha raccolto recentemente dieci storie di sarcoma delle surrenali senza traccia della malattia di Addison!

***

Posta così la quistione nelle sue linee più larghe, vengono ad essere in esse implicitamente contenute molte quistioni minori e particolari che tendono alla interpretazione della sindrome addisoniana e che mettono capo a tre teorie principali:

a) la teoria del Gravitz, che fa del morbo di Addison una cachessia da disordini gastro-intestinali;

b) la teoria del Wiesel, che lo fa derivare da un'alterazione della sostanza cromaffina;

c) la teoria del Karakascheff, che la riferisce a una malattia della sola porzione corticale delle surrenali.

In sostanza il Gravitz ammetterebbe l'esistenza di alterazioni intestinali croniche e lo sviluppo di veleni che preparerebbero il terreno al bacillo di Koch. Anche accettando interamente la teoria, essa non ci condurrebbe un passo avanti. Avremmo la solita tubercolosi delle surrenali con provenienza intestinale: e poi questi veleni bisognerebbe dimostrarli, e quando si trovasse un addisoniano senza disturbi intestinali? E se questi comparissero come uno degli ultimi sintomi? In

ogni modo poi non si comprende perchè il bacillo di Koch non darebbe più presto e più facilmente luogo a una tubercolosi intestinale anzichè a una tubercolosi surrenale.

Il Wiesel ammette con maggior ragione che il morbo bronzino derivi da una alterazione della sostanza midollare e del simpatico addominale, per il fatto che questi organi contengono ugualmente la sostanza cromaffina. Questa teoria risponde al postulato logico di quei casi di morbo addisoniano in cui le capsule furono trovate sane: allora sarebbero state le lesioni del simpatico che avrebbero dato luogo alla malattia.

Il Karakascheff invece, più che enunciare una teoria propria, tende a confutare quella di Wiesel per due motivi principali:

1° perchè in alcune autopsie si è trovata frequentemente la presenza di reni saccenturiati che hanno struttura eguale alla sostanza corticale delle surrenali;

2° perchè in altre autopsie, in cui era alterata la porzione midollare, non esisteva morbo di Addison.

Ma pur troppo non succede sempre così: anzi si conoscono oggi casi in cui la sostanza corticale era mantenuta e nondimeno esisteva morbo bronzino. Tale è il caso pubblicato da Karl Engelmann nel 1906 e quello narrato da Murri di un carcinoma che aveva invaso le surrenali, lasciando intatti nove decimi della corteccia; e tuttavia il malato diventò addisoniano.

Quanto alla presenza dei reni saccenturiati, certamente la supplenza funzionale di essi ha qualche valore, ma, come vedremo, vi sono altri organi ben più importanti in rapporto con le surrenali. Che poi la sostanza corticale abbia una importanza maggiore, grandissima, in confronto della midollare, non è dimostrato dal fatto clinico e molto meno dallo esperimento, dal quale abbiamo appreso soltanto i danni della distruzione della corteccia: ma ciò non esclude che la distruzione della midollare sia indifferente.

E mentre allo stato delle cose abbiamo dalla midollare estratto una sostanza attivissima che è l'adrenalina, nella porzione corticale possiamo per ora semplicemente supporre la presenza di altri corpi importanti.

Perchè dunque rimpicciolire la questione restringendola alla considerazione di un solo organo o di una parte di esso, quando sappiamo che ciò non è sufficiente e che i fatti ci costringono a guardare altrove verso più vasti orizzonti?

***

Ma con ciò la quistione è tutt'altro che risoluta ed è messa soltanto sulla via di una più ampia e definitiva discussione. Infatti la prima domanda che sorge spontanea dinanzi alla mente è questa: *la malattia dove risiede primitivamente? è il simpatico che ammala per il primo e poi diffonde il processo patologico alle surrenali o viceversa?*

E se è il simpatico che ammala prima, perchè deve essere sempre la porzione addominale? Non potrebbe altre volte essere presa la porzione toracica, la cervicale e magari la intracranica?

E se quando ammala la porzione addominale coi suoi gangli ammalano altri organi, come le surrenali e le ovaie, l'analogia e la identità di struttura fra le diverse ghiandole a secrezione interna portano facilmente alla conclusione che,

ammalando la porzione cervicale del simpatico, si abbiano più facilmente sindromi tiroidee, come le lesioni della porzione intracranica portino a disturbi della funzione ipofisaria.

Che il simpatico sia il primo ad ammalare nel morbo di Addison lo aveva detto risolutamente Schmidt di Rotterdam fin dal 1859: « L'état morbide connue sous le nom de maladie de Addison est, dans tous les cas, le résultat d'une affection du nerf sympatique addominal. Voilà le fait principal, le fait primitif. Quant à la lésion des surrénales, est secondaire; elle peut se développer, elle peut faire défaut, sans ques le symptômes soient aucunement modifiés: ce n'est plus qu'une question accessoire ».

Ma quello che allora era una semplice affermazione, oggi è un fatto provato coll'esperimento e colla clinica.

Pellegrino, dell'Università di Napoli, e Pende, degli Ospedali di Roma, hanno nell'anno decorso compiuto una serie di esperimenti importantissimi a questo proposito:

1° resecando gli splancnici videro sempre atrofia della midollare nelle surrenali;

2° asportando una sola capsula, l'animale viveva bene per la supplenza funzionale dell'altra;

3° asportando da una parte la capsula e dall'altra resecando lo splancnico, si riproduce la completa sindrome dell'acapsulia.

Dunque l'asportazione di una surrenale, non mortale, diventa mortale se si rompono i rapporti fra la midollare e il simpatico.

Türgens dimostrò in una recente autopsia che un grosso aneurisma, comprimendo lo splancnico, aveva portato atrofia delle surrenali.

In un altro caso descritto dal prof. Castellino, la tipica sindrome basedowiana (esottalmo, gozzo, tachicardia) precedè di qualche mese i due sintomi finali (astenia e colorazione bronzina).

P. Kamenetzky riferisce che in un malato di morbo di Basedow si aveva colorazione bronzina con un grosso tumore tiroideo, tachicardia, edemi ed astenia profonda.

Che più? nell'acromegalia con lesioni ipofisarie si viene notando ogni giorno più la frequenza di colorazione bronzina in zone determinate e specialmente intorno alle occhiaie (sintomo di Jellinek).

A ciò si aggiunga la scoperta del tessuto cromaffino fatta da Khüm nel 1902. La presenza di questo tessuto è la chiave di volta di molti interessanti problemi, e intanto istituice fin da ora uno stretto rapporto istologico fra il grande simpatico e le ghiandole a secrezione interna.

Or bene, questo rapporto va ogni giorno più estendendosi, poichè non solo il tessuto cromaffino si trova nelle surrenali e in tutti i rami terminali del simpatico, ma anche nei così detti organi parasimpatici di Zuckerkand, nelle ovaie, nel ligamento largo, nell'epididimo, nell'ipofisi. E proprio di questi giorni (maggio 1909) Jean Brucker ha comunicato alla *Société de Biologie* la scoperta di nuove cellule cromofile nella tiroide, situate in gruppi di 2, 3, 4 e più sotto lo strato epiteliale a protoplasmi opaco e rigido che annerisce con l'acido osmico.

Forse sembrerà che la messe dei fatti anatomo-patologici sia ancora scarsa, ma si pensi che ciò deriva soltanto dalla scarsità delle osservazioni, perchè nel

MARCA „ROCHE"

Airol

Surrogato inodoro, non velenoso del jodoformio.

Per ferite e piaghe, ustioni, ulcere ed ascessi, metriti, gonorrea.

Prescrizione: in polvere, garza, collodio 10 %, emulsione glicerica, unguento e candelette uretrali.

Benzosalin

nuovo preparato salicilico, privo di effetti secondari nocivi sul cuore, reni, stomaco.

Specifico nel reumatismo, nevralgie, artriti, sinovite, influenza.

Pr.: 1 tub. di Benzosalin-Compresse, impacco originale „Roche"

Protylin

Fosfoalbumina: 2,6 % di Ph. atossico.
Nevrosi, isterismo, morbo di Basedow, rachitide, esaurimento, ecc.

Ferriprotylin
(2,3 % di ferro): Clorosi, anemia, leucemia.

Bromoprotylin
(4 % di bromo organ. combin.): Nevrosi.

ARSYLIN
Fosfoalbumina arseniosa: 1 grm. grm. 0,001 As e grm. 0,026 Ph.
Indicazioni: Dermatopatie (Psoriasi), Leucemia, Anemia, Diabete, Malaria.
Prescrizione: 2-4 grammi al dì.

Digalèn

Soluzione inalterabile, non alcoolica dei principi attivi della Digitalis purpurea (1 cmc. = grm. 0,15 Foglie di Digitalis).
Indic.: Cardiopatie: dilatazione, miocardite, vizi valvolari.
Somm.ne: per bocca, per iniezioni ipodermiche, intramuscolari, endovenose. Non ha azione cumulativa, nè periodo di latenza.

Pr.: 1 flac. orig. Digalèn da 15 cmc.
p. iniez.: scatola di 6-12 fialette da 1 cmc.

Thephorin

Nuovo diuretico.
Sale doppio di teobromina e formiato di sodio, solubilissimo.
Indicazioni: Idropascite, nefrite. - Nell'idrope da nefropatie è efficacissima la cura combinata di thephorin e digalèn.
Pr.: 1 tubetto di Thephorin-Compresse da 0,5 gr. impacco originale „Roche"

MARCA di FABBRICA

F. HOFFMANN-LA ROCHE & C^o^

BASILEA (SVIZZERA) · GRENZACH (GERMANIA)
NEW-YORK · PARIGI · VIENNA

Thigenol

Preparato sintetico di zolfo organ. combinato, senza odore nè sapore, atossico.
Antipruriginoso, analgesico, cheratizzante, non produce macchie indelebili.
Dermatologia: Acne, eczema, seborrea, scabbia, ecc.
Ginecologia: Vaginite, leucorrea, metriti acute e croniche, malattie degli annessi, essudati pelvici, ecc.
Oftalmiatria: Blefarite, oftalmoblenorrea, ulcere corneali, dacriocistite.

Ovuli-Roche, Thigenol-argento, Thigenol-glicerina.

Secacornin

Soluzione sterile dei principi attivi della Segale cornuta (1 cmc. = 4 grm. della droga)
Emostittico ed uterospasmodico sovrano.
Somm.ne: per bocca, per via ipodermica, intramuscolare ed endouterina.
Prescrizione: 1 flacone Secacornin „Roche" di 20 cmc.; per iniezioni: Scatola di 6-12 fialette da 1 cmc.

Thiocol

Derivato del guaiacolo, di costituzione costante e definita. - Completa solubilità, senz'odore; non irrita le mucose, è eminentemente assorbibile. Azione battericida, antitubercolare: comprovata per via sperimentale e clinica.

Tubercolosi, bronchiti croniche diarrea subacuta e cronica.

Pr.: 1 tub. Thiocol Compresse da 0,5 grm. impacco originale „Roche": la migliore, più sicura e più comoda forma di somministrazione.

Sirolina

Preparato perfetto, ideale per la Terapia al guaiacolo.

Sciroppo di odore e sapore graditi.

Indic.: Tracheite, Bronchite, Tubercolosi, Pertosse, Scrofolosi, Influenza.

Sciroppo Sulfosoto

Creosoto atossico in forma di sciroppo. Indicato specialmente pei poveri e per Ospedali

Tubercolosi, Bronchiti catarrali croniche, Bronchiettasia, Bronchite fetida, Scrofolosi.

Altri prodotti di propria fabbricazione:

Atropina - Cocaina - Codeina - Caffeina - Teobromina - Pilocarpina Stricnina - Guajacolo e Creosoto ed i loro preparati Acido fenico purissimo cristalizzato.

Letteratura a disposizione dei Signori Medici

Rappresentante-Depositario: **AUGUSTo STEFFEN** = MILANO, Via Aurelio Saffi 9

lungo periodo di 50 anni si perdettero tempo e materiali preziosissimi per sbizzarrirsi in quistioni secondarie e senza sollevare mai lo sguardo al di là delle capsule surrenali!

***

Per tutto ciò che abbiamo detto, i risultati costanti delle tre autopsie da noi praticate ci pare che acquistino un valore che va al di là dell'esiguo numero di esse.

Tre addisoniani osservati con criteri nuovi presentano caratteri anatomo-patologici eguali e costanti. Alle alterazioni delle surrenali corrispondono quelle della tiroide, della ipofisi, delle ovaie e della milza, e il reperto istologico conferma i fatti.

Secondo i nostri concetti, il processo patologico potrebbe avere avuto l'inizio in sedi diverse: ma poniamo pure che il principio sia stato nelle capsule surrenali.

Perchè l'ipofisi, che è un organo così lontano da esse e, almeno apparentemente, così diverso, doveva presentare una ipertrofia e un aumento funzionale con aumento delle stesse cellule cromofile? Ebbene, l'esperimento fisiologico non aveva parlato in senso diverso, poichè Alquier, estirpando le surrenali, aveva precisamente osservato fenomeni d'ipertrofia o di iperfunzionalità ipofisaria.

Al contrario, Saintom riferì alla *Société Médicale des Hôpitaux* a Parigi, nella seduta dell'8 maggio 1908, che una mixedematosa aveva mostrato all'autopsia non solo un tumore della ipofisi senza acromegalia, ma anche un'atrofia completa delle surrenali, della tiroide e delle ovaie.

A questi fatti corrisponde la fine anatomia dei nostri ultimi giorni, poichè Sayons avrebbe trovato che la ipofisi e le surrenali sono congiunte da fasci che si originano nel lobo posteriore della ipofisi, passano nello stelo che unisce la ghiandola al cervello, seguono il *tuber cinereum*, il pavimento del 3° ventricolo e raggiungono il bulbo rachideo e il midollo spinale in corrispondenza dei tre rami dorsali superiori. Questo fascio passa a far parte dello splancnico, del ganglio semilunare, per terminare nei plessi annessi alle surrenali.

Se si fosse invece ammalata la tiroide primitivamente, le nostre induzioni non cambierebbero per questo. Il Cimoroni comunicò all'Accademia medica di Roma (1907) che, asportando la tiroide, si aveva ipertrofia della ipofisi con grosse cellule e molte cellule cromofile.

Il Rossi di Napoli avrebbe di recente stabilito che animali para-tireoprivi mostrano alterazioni del simpatico toracico e addominale e della sostanza midollare delle surrenali con degenerazione del tessuto cromaffine.

Se infine fossero state le ovaie le prime ad essere colpite, noi sappiamo che con il disordine della secrezione ovarica coincidono facilmente altri disturbi di altre secrezioni. I disturbi della menopausa, per esempio (tachicardia, palpitazioni, irritabilità nervosa, debolezze cefalee, vertigini, tremori, ecc.), assomigliano al quadro attenuato del basedowismo. I rapporti fra ovaia e tiroide sono evidenti: la tiroide ingrossa nel periodo mestruale, nella gravidanza si atrofizza nella menopausa, il morbo di Basedow è più frequente nella donna, e via dicendo. Oltre a ciò, N. Theodossiev dell'Istituto di Kazan ha trovato che l'asportazione delle ovaie nelle cagne portava costantemente a una ipertrofia delle surrenali.

La stessa ipertrofia della milza che abbiamo trovato nei nostri tre addisoniani

è sempre in correlazione ai fatti esposti. Già il Ceci, il Cardone, il Bayer avevano notato che, come dopo l'asportazione della milza si aveva ipertrofia tiroidea, così nel morbo di Basedow si rinveniva sempre splenomegalia. Nella stessa cachessia palustre si deve sospettare, secondo G. A. Lionbenetzky, la sintomalotogia di un addisonismo attenuata, con disturbo delle surrenali e del simpatico addominale.

La splenomegalia comune alle due forme, lo spasmo con brivido durante l'accesso malarico per l'azione dei vasomotori, le diarree dei malarici per stati paralitici dello splancnico, il colorito della cute, autorizzano, secondo l'autore russo, a considerare la malaria cronica come un addisonismo palustre.

***

Dopo quanto si è detto, è facile immaginare come per noi non vi possa essere una grave e profonda lesione limitata a una sola ghiandola a secrezione interna senza che in pari tempo altre ne siano turbate, e probabilmente per due motivi: o per la deficienza del succo specifico della ghiandola non funzionante, o per l'alterazione dei rapporti con le altre ghiandole, il che dà luogo a una combinazione oltremodo complessa di fenomeni.

Anche nel caso nostro la storia clinica dei malati c'indica non un fatto solo, ma una successione di fatti.

Il primo malato presentava da molti anni un tremore degli arti superiori. Or bene, se si riflette al suo mestiere, per il quale gli operai delle saldature elettriche lavorano sotto una intensità luminosa di 15-20 mila candele, e se si ricordi che oggi la terapia coi raggi Röntgen ci ha fatto più volte assistere ad atrofie di organi glandolari (testicolo, ovaia, tiroide), è ragionevole supporre che quest'azione dei raggi luminosi si sia primitivamente fatta sentire sul simpatico cervicale, sulla tiroide e sulla ipofisi, alterandoli in qualche maniera.

La malattia si è quindi venuta svolgendo in una lunga serie di anni, restando magari limitata a una certa regione, quando, per cause a noi ignote (fra cui noi non disprezziamo i patemi d'animo, le emozioni, le paure, ecc.), il processo si è esteso rapidamente al simpatico addominale e alle surrenali.

Così nel secondo caso sono le ovaie ad ammalare per le prime. Dopo una gravidanza *illegittima* a 19 anni, succede un'atrofia delle ovaie, che restano inattive fino alla morte. Tenuto conto dello stretto rapporto fra ovaia e tiroide, è logico pensare che quest'ultima abbia risentito gli effetti dell'atrofia ovarica, poichè, in una parola, questa donna sarebbe entrata nella menopausa a 19 anni, e della menopausa deve aver risentito i sintomi tiroidei in modo potente, poichè, se disordini avvengono in menopause fisiologiche, molto più gravi ne debbono avvenire quando si sopprime violentemente questa funzione a 19 anni! Quindi alterazioni delle ovaie prima, degenerazione calcarea della tiroide secondariamente. È bastato lo strapazzo fisico del lavoro di tessitrice, e forse in questo momento l'ingresso del bacillo di Koch (cosa facilissima a verificarsi in un jutificio) per rompere l'equilibrio e determinare la catastrofe. La quale appunto fu rapidissima, fulminante: le surrenali malate non potevano avere sussidi dalle ovaie già alterate da anni e molto meno dalla tiroide: l'organismo si trovò di colpo sorpreso e privato di queste secrezioni protettive, e appena reagì con qualche energia la funzione ipofisaria.

Anche nel terzo caso i primi a comparire sono i disturbi nelle ovaie, che restano funzionanti anche in periodi in cui normalmente la loro funzione è in riposo (gravidanza, allattamento): poi un grave patema d'animo per l'abbandono dell'amante. Infine abbiamo qui un nuovo concetto *adiuvantibus* che illumina di nuova luce anche i casi precedenti. La malata, giunta agli ultimi stadi dell'addisonismo con astenia profonda e colorazione bronzina, risorge nella sua energia e rischiara la sua cute bronzina sotto la cura tiroidea. Perchè? perchè la tiroide, già alterata, non era più sufficiente a supplire le malate surrenali, ovvero perchè un maggiore ingresso di sostanze tiroidee erano capaci ad arrestare temponeamente il processo distruttivo surrenale.

Comunque sia, dirò per incidenza che verso l'opoterapia si hanno idee troppo incomplete e aprioristiche.

Io da un triennio vengo raccogliendo una larga messe di osservazioni che pubblicherò a parte per dimostrare che la opoterapia non sia interamente da disprezzare e che, saputa usare, può rendere inestimabili servigi. Anche io so che la cellula morta è diversa da quella vivente, ma ciò non vuol dire che abbia perduto ogni potere nei suoi elementi: un ragionamento di questo genere ci porterebbe per analogia a concludere che la digitale non è vero che sia un cardiocinetico, ma una sostanza incerta, perchè le sue cellule non sono più viventi. E in biologia tanto vale la cellula animale quanto quella vegetale.

Non ci sembra dunque del tutto infondata la nostra convinzione che i fatti da noi raccolti e illustrati convergano verso un'unica mèta.

La malattia, il decorso, l'esito, il reperto anatomico, l'indagine istologica, la insufficienza delle teorie fin qui conosciute, le nuove scoperte nel campo sperimentale ci confortano verso una unicità teorica che è anche voluta dalle leggi armoniche della biologia.

Un morbo di Addison arrivato alla sua completa evoluzione è *un'affezione generale di tutto il grande sistema simpatico*, il quale è come un fiume benefico che irrora tutta la nostra vita vegetativa.

Esso si condensa talvolta in piccole fermate che sono i gangli, in stazioni più grandi che sono i plessi, in centri ancora più vasti che sono le ghiandole a secrezione interna.

Dall'uomo sano all'addisoniano è tutta una lunga serie di funzionalità simpatica turbata variamente intrecciata: fra i due punti estremi stanno i casi leggeri, guaribili, localizzati in questa o quella porzione, con sindromi diverse a seconda dei territori colpiti e dell'intensità del processo patologico.

Roma, 31 maggio 1909.

BIBLIOGRAFIA.

T. Addison. *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules*, 1854.
L. Alquier. Jounal de Physiologie, etc., 15 maggio 1907.
W. Bundler. Journal of obstetrichs, etc., aprile 1906.
N. Bacura. Wien. Klin. Woch., n. 23.
J. Brücher. Société de Biologie, n. 11, 1909.
Castellino. Tommasi, novembre-dicembre 1908.
Cimoroni. Comunicazioni sull'ipofisi all'Accademia medica di Roma, 1907.

De Giovanni. *La patologia del simpatico.*
Hürtle. Munch. Med. Woch., 23
Kamenatzky. Vratcheb Gazet., aprile 1908.
Luciani. *Fisiologia dell'uomo.*
A. Murri Lezioni cliniche.
Pepere. *Le paratiroidi.*
Pellegrino. Tommasi, ottobre 1908.
Pende Id. id.
Rossi. Tommasi, 1908.
G. A. Lionbemtzky. Rousk. Vratch., febbraio 1906.
Schmidt. Congrès médical 1859. Rotterdam.
Sainton Société Médicale des Hôpitaux, maggio 1908.
Sayons. Gaz. Hôpitaux, 29, 1908
Tschrewsky. Munch. Med. Woch., 23
N. Teodossoviev. Rousk. Vratch., febbraio 1906.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Ulteriore contributo alla ematologia del morbo di Flaiani-Basedow

per il dott. PUBLIO CIUFFINI, assistente

(*Contin. e fine, vedi fasc. 7*).

Dopo aver studiato la formula ematologica nella malattia di Flaiani, volli vedere le eventuali modificazioni da essa presentate quando si pratica in tali casi a scopo curativo la strumectomia. Tre furono le pazienti, nelle quali potei studiare il fenomeno.

Caso I. — A... D..., è questa la stessa malata alla quale si riferisce la XI osservazione; in essa, dopo aver constatata la nessuna efficacia delle cure mediche istituite, si praticò la strumectomia nei primi giorni del settembre 1906. Dopo due mesi dall'atto operativo l'inferma non ha più i soliti, frequenti ed abbondanti sudori. Il tremore è diminuito, l'alvo si mantiene in condizioni normali; la debolezza è però molto intensa. Non ha più palpitazioni cardiache e, mentre prima non poteva riposare che difficilmente, essendo sempre molto irrequieta, attualmente dorme sonni tranquilli. Esiste tutt'ora il sintoma di Graefe: l'esoftalmo è però alquanto diminuito. Anche il carattere si è modificato, giacchè mentre prima era facilmente eccitabile ed irascibile, ora è quieta e calma. Il primo tono è accompagnato da un dolce rumore di soffio su tutti i focolai, più forte alla punta. Non si ha ingrandimento dei diametri cardiaci. Pulsazioni 120 al minuto. Praticato in questo tempo, 5 novembre 1906, alle ore 16, un esame del sangue ho avuto: emoglobina 65 %, eritrociti 4,737,500, leucociti 5750, rapporto 1:824, valore globulare 0.62. Leucociti polinucleati 45.53 % (per mmc. 2618); leucociti mononucleati 53.23 % (per mmc. 3060); polinucleati neutrofili 40.65 % (per mmc. 2337); eosinofili 3.66 % (per mmc. 210); basofili 1.22 % (per mmc. 70); mononucleati grandi 9.34 % (per mmc. 537); medî 17.88 % (per mmc. 1028); linfociti 26.01 % (per mmc. 1495); forme di passaggio 1.22 % (per mmc. 70).

Il secondo esame di sangue si pratica ad un mese circa di distanza dal

primo: l'8 dicembre 1906, alle ore 11. In questo periodo di tempo le condizioni generali dell'inferma si sono notevolmente avvantaggiate, l'esoftalmo è sensibilmente diminuito, normali si mantengono le funzioni gastro-intestinali. Persiste tutt'ora però una discreta tachicardia; il polso oscilla sempre tra 100-120 pulsazioni al minuto. La malata è più tranquilla e meno eccitabile.

Emoglobina 60 %, eritrociti 5,925,000, leucociti 7750, rapporto 1:764, valore globulare 0.45. Leucociti polinucleati 56.76 % (per mmc. 4398); leucociti mononucleati 41.65 % (per mmc. 3228); polinucleati neutrofili 52.08 % (per mmc. 4036); eosinofili 4.68 % (per mmc 363); basofili —; mononucleati grandi 14.58 % (per mmc. 1130); medî 14.58 % (per mmc. 1130); linfociti 12.49 % (per mmc. 968); forme di passaggio 1.56 % (per mmc. 120).

In questa malata adunque, due mesi dopo la strumectomia, la quale apportò un miglioramento notevole, almeno di alcuni sintomi, un accenno si è avuta alla ricostituzione normale della parte corpuscolare del sangue. Si è avuta cioè una lieve riduzione dei globuli rossi, che erano in eccedenza, congiunta con un aumento altrettanto lieve dei leucociti. Anche gli eosinofili sono aumentati in grado piuttosto notevole: tutto il resto è rimasto invariato. A distanza di tre mesi invece dall'atto operativo, si constata che il numero degli eritrociti è grandemente accresciuto, ma l'aumento dei globuli bianchi è ancor più notevole, e il rapporto quindi è sceso al di sotto di quanto si constatò prima della tiroidectomia. All'aumento delle emazie non tien dietro un contemporaneo aumento della cifra dell'emoglobina, quindi il valore globulare discende ulteriormente. Il fatto principale però è il tornare dei polinucleati a prevalere sui mononucleati e, se ancora i polinucleati *in toto*, ed i neutrofili in ispecie sono al di sotto della media fisiologica, pure il loro aumento è fuori dubbio ed è veramente considerevole. I mononucleati grandi e medî sono rimasti pressochè invariati, per cui l'aumento dei polinucleati neutrofili si effettua a totale detrimento dei linfociti. Può perciò ritenersi che in questa paziente, parallelamente alla diminuzione dei disturbi, al migliorare dei sintomi clinici, si è avuta una progressiva tendenza della formula ematologica a ricostituirsi secondo le leggi fisiologiche. In questo caso dobbiamo concludere che più persistente della leucopenia fu la mononucleosi; ambedue però esistono ancora a distanza di tre mesi dall'atto operativo; la seconda più notevole della prima.

Caso II. — S... L..., di anni 33 sarta. Niente dal lato ereditario. A 18 anni cominciò ad avvertire senso di spossatezza generale, di malessere, inappetenza, cefalea frontale; si fece pallida. Una cura ferruginosa rimase senza effetto. A 22 anni le iniziarono delle sofferenze gastriche, con sintomi di ipercloridria ed in seguito di *ulcus ventriculi*. Nel novembre del 1904, notò che l'azione cardiaca si era fatta più frequente, esisteva cardiopalmo, affanno, tremore esteso a tutto il corpo, vertigine, senso di calore al viso, facili sudori, Divenne mesta ed eccitabile; comparve anche esoftalmo e tumefazione della tiroide. Attualmente presenta i bulbi oculari alquanto sporgenti e in grado uguale d'ambo i lati. La tiroide è ingrossata, più il lobo sinistro del destro. Pulsazioni 120 al minuto. Le carotidi sono energicamente pulsanti; e le giugulari turgide. Nulla di notevole all'esame del cuore. Oscillazioni piccole, rapide, irregolari delle mani, che sono madide di sudore. Esiste diarrea intermittente, pirosi gastrica, cardiopalmo. L'esame del sangue del giorno 25 giugno 1907, alle ore 16, cinque giorni avanti la strumectomia, diede:

Emoglobina 70 %, eritrociti 6,237,500, leucociti 7500, rapporto 1 : 830, valore globulare 0.50. Leucociti polinucleati 51.26 % (per mmc. 3845); leucociti mononucleati 48.21 % (per mmc. 3616); polinucleati neutrofili 50.76 %

(per mmc. 3807); eosinofili 0.50 % (per mmc. 37); basofili —. Mononucleati grandi 9.64 % (per mmc. 723); medî 20.30 % (per mmc. 1522); linfociti 18.27 % (per mmc. 1370); forme di passaggio 0.50 % (per mmc. 37).

Fu operata la paziente di parziale asportazione della tiroide il 1° luglio; 11 giorni dopo, nei quali si era mantenuto ottimo il decorso post-operativo sotto tutti i riguardi, alle ore 16 si praticò un nuovo esame del sangue, con questo reperto:

Emoglobina 70 %, eritrociti 6,037,500, leucociti 5750, rapporto 1 : 1050, valore globulare 0.52. Leucociti polinucleati 67.70 % (per mmc. 3892); leucociti mononucleati 31.82 % (per mmc. 1830); polinucleati neutrofili 67.26 % (per mmc. 3867); eosinofili 0.44 % (per mmc. 25); basofili — ; mononucleati grandi 4.03 % (per mmc. 232); medî 12.10 % (per mmc. 696); linfociti 15.69 % (per mmc. 902); forme di passaggio 0.44 % (per mmc. 25).

Un mese circa dopo l'operazione si era effettuato un discreto miglioramento; non più disturbi cardiaci, riposa bene nella notte, non ha più tremori, l'esoftalmo è notevolmente diminuito. Nell'ottobre seguente ebbe melena, con esacerbazione della pirosi e del dolore all'epigastrio. Al momento di questo esame il dolore è diminuito, l'acidità è però sempre forte. Esame del sangue del giorno 26 novembre 1907, ore 12:

Emoglobina 75 %, eritrociti 6,312,500, leucociti 6250, rapporto 1:1009, valore globulare 0.53. Leucociti polinucleati 72.07 % (per mmc. 4504); leucociti mononucleati 26.11 % (per mmc. 1632); polinucleati neutrofili 72.07 % (per mmc. 4504); eosinofili —; basofili —. Mononucleati grandi 4.50 % (per mmc. 281); medî 7.20 % (per mmc. 450); linfociti 14.11 % (per mmc. 882); forme di passaggio 1.80 % (per mmc. 112).

A distanza di 7 mesi dall'atto operativo si constata ancora una notevole frequenza del polso, 112 pulsazioni, ha di nuovo cardiopalmo, affanna facilmente, continuano di tanto in tanto le crisi diarroiche, ha lievi tremori e facili sudori. Si constata inoltre che il lobo sinistro e l'istmo della tiroide si sono alquanto ingrossati. Non ostante però il lieve peggioramento dei sintomi presentati dalla paziente, ed il ripetersi dei medesimi con intensità e gravezza quasi pari a quella che avevano prima della strumectomia, le condizioni del sangue continuano a presentare il notevole miglioramento iniziato nei precedenti esami. Il 27 gennaio 1908 si ha:

Emoglobina 60 %, eritrociti 5,612,500, leucociti 5500, rapporto 1 : 1020, valore globulare 0.48. Leucociti polinucleati 73.04 % (per mmc. 4017); leucociti mononucleati 25.78 % (per mmc. 1418); polinucleati neutrofili 68.36 % (per mmc. 3760); eosinofili 3.51 % (per mmc. 193); basofili 1.17 % (per mmc. 64); mononucleati grandi 5.47 % (per mmc. 300); medî 7.03 % (per mmc. 386); linfociti 13.28 % (per mmc. 730); forme di passaggio 1.17 % (per mmc. 64).

Un quinto esame di sangue fu fatto il 30 gennaio 1909, più di un anno e mezzo dopo l'atto operativo. Le condizioni dell'inferma sono tornate ad essere uguali a quelle, in cui essa si trovava prima della strumectomia.

La tiroide è discretamente ingrossata nel suo lobo sinistro e nell'istmo, manifesta è la pulsazione delle carotidi, il polso è aritmico, frequente (90 pulsazioni al minuto): ha la paziente facile affanno e cardiopalmo; all'ascoltazione su tutti i focolai si ha un soffio dolce, che accompagna il primo tono; i diametri cardiaci non sono alterati. Persiste il sintoma di Graefe, i tremori ed i facili sudori. L'unico beneficio, che l'inferma ha ritratto dall'atto operativo, è una diminuzione del tremore e del sudore, tutti gli altri sintomi sono tornati nella primitiva intensità, dopo un periodo di miglioramento post-operativo duratole appena 5 mesi. L'esame mi diede:

Emoglobina 90 %: eritrociti 4,300,000; leucociti 3300; rapporto 1:1303;

valore globulare 0.94. Leucociti polinucleati 77 % (per mmc. 2541); leucociti mononucleati 21.5% (per mmc. 709). Polinucleati neutrofili 74 % (per mmc. 2442); eosinofili 3 % (per mmc. 99); basofili —. Mononucleati grandi 2 % (per mmc. 66); medi 5.5 % (per mmc. 181); linfociti 14 % (per mmc. 462); forme di passaggio 1.5 % (per mmc. 50).

In questa paziente nella quale esisteva prima della strumectomia il reperto ematologico caratteristico della malattia di Flaiani, dopo l'intervento sulla tiroide si è avuto dapprima un miglioramento parallelo dei sintomi clinici e della alterazione istologica del sangue, da ultimo invece al miglioramento progressivo della costituzione di questo fa riscontro un peggioramento di tutti gli altri sintomi, fino a presentarsi a noi la malata, all'epoca dell'ultimo esame, nelle stesse condizioni, o quasi, nelle quali l'affidammo al chirurgo.

Merita di essere rilevato il fatto che 11 giorni dopo l'intervento operativo il sangue già presentava un miglioramento considerevole. È vero che i leucociti erano discesi ancora di più sotto la norma, ma la riduzione delle emazie da un lato, e l'aumento notevole dei polinucleati, in ispecie dei neutrofili, facevano presagire ottimi risultati. Il miglioramento della crasi sanguigna progredisce negli ulteriori esami, finchè dopo 5 mesi, se ne eccettui la leucopenia lieve, può ritenersi il sangue in condizioni pressochè normali. Tornata alla nostra osservazione dopo 7 mesi e constatato il notevole peggioramento dei sintomi clinici, in precedenza attenuati o scomparsi, colpisce subito un certo disaccordo tra i risultati dello studio a fresco del sangue e quello delle varie forme dei leucociti. Si nota difatti l'emoglobina ridotta notevolmente e ridotto con esso il valore globulare; sopratutto poi esiste una notevole leucopenia: accanto a queste così marcate alterazioni una formula leucocitaria normale. Ripetuto poi l'esame in un periodo posteriore, quando la sintomatologia del morbo di Flaiani è tornata in tutta la sua chiarezza, in tutta la sua intensità, unica manifestazione dell'alterazione ematologica primitiva è una forte leucopenia; tutto il resto può dirsi normale. L'atto operativo adunque in questo caso non è riuscito che momentaneamente a combattere i sintomi della malattia di Flaiani-Basedow, i quali tutti, ad eccezione della mononucleosi, si sono ripresentati a brevissima distanza di tempo. Merita però di essere rilevato il fatto che unica espressione della recidiva è stata una progressiva leucopenia che ha fatto scendere molto notevolmente la quantità complessiva di globuli bianchi, pur rimanendone tra di loro proporzionali le diverse specie.

CASO III. — L'inferma B... G..., non fu da me studiata prima dell'intervento chirurgico, nè immediatamente dopo questo. Fu una prima volta in Clinica nel 1901, perchè presentava tutto il quadro caratteristico della malattia di Flaiani; esoftalmo, tumefazione della tiroide, in ispecie del lobo destro, energica pulsazione delle carotidi, frequenza del polso, 100-150 battiti al minuto, tremori piccoli, rapidi delle mani e degli arti inferiori, cardiopalmo.

Operata nel febbraio 1902 alla tiroide, rientra nuovamente in Clinica nel luglio 1906. L'atto operativo ebbe un decorso regolare e la ferita guarì per prima intenzione. Cessarono quasi immediatamente tutti i disturbi causati dalla malattia di Flaiani; cardiopalmo, tachicardia, sudore, tremori, l'esoftalmo diminuì. Da allora questi disturbi non si sono più presentati e solo qualche volta avverte senso di calore al viso e l'azione cardiaca si fa un poco più affrettata. La tiroide non è più ingrossata, i bulbi oculari sono solo leggermente prominenti, nè esiste il sintoma di Graefe; le pulsazioni non oltrepassano le 60 al minuto; persistono lievissimi tremori delle mani appena percet-

tibili, piccoli, rapidi, uniformi. Fu in questo momento, 12 luglio 1906, ore 10, che io praticai l'esame del sangue con questo risultato:

Emoglobina 70 %; eritrociti 5,112,500; leucociti 4750; rapporto 1 : 1076; valore globulare 0.61. Leucociti polinucleati 65.12 % (per mmc. 3093); leucociti mononucleati 33.46 % (per mmc. 1590); polinucleati neutrofili 60.50 % (per mmc. 2874); eosinofili 4.62 % (per mmc. 220); basofili —; mononucleati grandi 2.13 % (per mmc. 101); medi 5.33 % (per mmc. 253); linfociti 26 % (per mmc. 1235); forme di passaggio 1.42 % (per mmc. 68).

Io non so quale fosse il reperto ematologico nel tempo che precedette la strumectomia, periodo nel quale esisteva al completo il quadro clinico della malattia di Flaiani. È lecito però, per analogia con tutti i casi consimili, ammettere che anche in questa paziente abbia esistito un periodo caratterizzato da leucopenia e mononucleosi. Di questa alterazione ora più non resterebbe che una notevole leucopenia, congiunta con un aumento della cifra dei globuli rossi, e con una quantità di emoglobina al disotto della media fisiologica. La formula leucocitaria può difatti considerarsi come normale. Si avrebbe cioè, come nel primo caso, una eccedenza di globuli rossi, con scarsa quantità di pigmento, e, come in ambedue i casi precedenti, una ben manifesta leucopenia, con formula leucocitaria normale o quasi; queste alterazioni persistono uniche esponenti di un grave turbamento nei rapporti reciproci degli elementi figurati del sangue, che esisteva prima della strumectomia.

Volendo brevemente riassumere quanto di più interessante risulta dalle mie osservazioni sulla maniera di comportarsi della formula ematologica dopo la strumectomia, può dirsi che l'atto operativo esercita una influenza molto notevole e ben manifesta anche a distanza di pochi giorni. In principio si ebbe riduzione di emazie, a cui per altro seguì un nuovo aumento fino a portare il loro numero al disopra della cifra constatata prima della strumectomia. Nel secondo caso, che più a lungo fu potuto studiare, si constatò che l'aumento dopo un certo tempo gradatamente diminuì, fino che a distanza di un anno e mezzo i globuli rossi si sono ridotti nei limiti fisiologici, con una quantità di emoglobina pressochè normale. Del tutto diversa fu la maniera di comportarsi dei leucociti: nel primo caso difatti si ebbe un aumento graduale del loro numero fino a trovarsi solo in lieve difetto a distanza di tre mesi dall'intervento chirurgico: nel secondo caso la leucopenia iniziale gradualmente peggiorò fino a trovarsi nella esigua proporzione di 3300. Tutti e tre i casi poi mostrano che la leucopenia persiste anche a distanza dall'atto operativo, sia che questo abbia apportato benefici risultati come nel 1° e nel 3° caso, sia che a nulla abbia giovato come nel secondo; in questo caso la leucopenia è però più notevole. Concordemente in tutti e tre i casi si è avuta dopo l'operazione un aumento della percentuale dei polinucleati, rapido come nel 2° caso, lento come nel primo. In questo difatti a distanza di due mesi dalla strumectomia persiste ancora l'inversione del rapporto tra polinucleati e mononucleati, e solo dopo un altro mese si è avuto un aumento dei primi, aumento però abbastanza lieve, se si considera in ispecie che tutt'ora i mononucleati grandi e medi superano di molto la norma. Nel secondo

caso, iniziata la ricostituzione della proporzione dei leucociti secondo le leggi fisiologiche a soli 11 giorni dall'atto operativo, questa a 5 mesi di distanza poteva ritenersi normale, come è certamente normale a distanza di 19 mesi.

Nell'ultimo caso, nel quale è da lamentare non si conosca la costituzione del sangue prima dell'atto operativo, si hanno pure le varie proporzioni di leucociti normali a distanza di 4 anni dalla tiroidectomia.

Anche la più o meno rapida e completa restituzione delle varie speci di globuli bianchi secondo le leggi fisiologiche è indipendente dal risultato terapeutico della strumectomia; si è difatti avuta completa e rapida nel 2° caso, in cui questo mancò, fu invece tardiva e meno completa, almeno considerata in tempi uguali, nel primo caso in cui parve assicurato l'esito favorevole.

In tutti i malati sembra di poter affermare che gli eosinofili, almeno in un certo periodo, hanno di poco superato la quantità normale. Adunque dopo l'intervento chirurgico nelle nostre inferme la mononucleosi ebbe tendenza a diminuire, fino a ricondurre i vari leucociti nelle proporzioni tra di loro normali; la strumectomia non è valsa a combattere la leucopenia, la quale è rimasta unica esponente della grave alterazione ematologica primitiva, sia che le pazienti possano dirsi apparentemente guarite, sia che transitori siano stati i benefici dalla cura chirurgica arrecati.

* * *

Stabilite le alterazioni della formula ematologica nei casi di malattia di Flaiani-Basedow, che caddero sotto la mia diretta osservazione, e constatate altresì le modificazioni seguite alla tiroidectomia, mi parve conveniente studiare se fosse possibile riprodurre artificialmente a mezzo di preparati tiroidei la stessa alterazione ematica.

E' evidente che potendo questa riprodurre, oltrechè si sarebbe chiarita la genesi della leucopenia e della mononucleosi, si avrebbe forse un argomento in più in favore della teoria, che fa dipendere la malattia di Flaiani da un eccesso di funzione della glandula tiroidea. Vedemmo già come il Caro senza eccezioni afferma di avere con preparati tiroidei determinata una mononucleosi. L'esperienze, che io condussi in proposito, furono fatte su quattro giovani donne, ricoverate in Ospedale, perchè affette da lieve cloroanemia. A due di esse somministrai per via gastrica tavolette di Thyraden, a due di tiroidina: in nessuna di esse esistevano sintomi di ipertiroidismo; in una sola, alla fine delle esperienze, si ebbe la comparsa di alcuni sintomi propri di questo stato e cioè: Esoftalmo lieve, facile emozionabilità, pulsazioni energiche alle carotidi e in tutta la regione cardiaca, aumento del loro numero, da 92 a 116, sintoma di Graefe.

Riassumo nella tavola, che segue, i risultati delle ricerche eseguite durante la somministrazione di preparati tiroidei.

Tavola ria

CASI E DATA	Numero d'ordine	Emoglobina %	Eritrociti	Leucociti	Rapporto	Valore globulare	Polinucleati %	Mononucleati %
CASO I. — P... B...								
22 luglio 1908, ore 18 .	1	85	5,487,500	7,000	1 : 784	0.69	68.87	30.46
4 agosto » » 16 .	2	..	..	..	..	..	55.72	41.14
11 » » » 18 .	3	..	..	..	..	..	63.26	36.73
19 » » » 17 .	4	90	5,300,000	6,000	1 : 882	0.76	66.95	30.07
CASO II. — C... I...								
7 luglio 1908, ore 19 .	1	50	5,160,000	7,800	1 : 662	0.49	61.93	37.59
17 » » » 20 .	2	..	..	..	..	..	65.73	31.92
24 » » » 18 .	3	40	5,562,500	5,500	1 : 1011	0.32	53.43	43.37
4 agosto » » 16 .	4	50	4,812,500	7,250	1 : 663	0.46	55.95	42.46
CASO III. — Z... F...								
5 agosto 1908, ore 17 .	1	62	5,587,500	13,750	1 : 406	0.50	65.45	31.94
11 » » » 17 .	2	..	..	..	..	..	69.77	29.33
20 » » » 10 .	3	85	5,287,500	7,750	1 : 682	0.72	66.10	31.35
CASO IV. — M... C...								
5 agosto 1908, ore 16 .	1	50	5,762,500	11,250	1 : 512	0.40	55.77	42.15
11 » » » 17 .	2	..	..	..	..	..	51.88	46.22
14 » » » 10 .	3	90	4,900,000	6,000	1 : 816	0.82	54.42	44.55

ntiva.

linucleati neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	Mono-nucleati grandi %	Mono-nucleati medi %	Linfociti %	Forme di passaggio %	*Osservazioni*
66.22	2.65	..	3.31	6.62	20.53	0.66	Prima di aver preso thyraden.
52.08	3.64	..	6.77	12.5	21.87	3.12	Dal giorno 23 luglio 1908, 2 pasticche al giorno.
61.22	2.04	..	8.16	13.47	15.10	..	Dal giorno 4 agosto 1908 prende 4 tavolette al dì.
63.56	3.39	..	4.23	12.71	13.13	2.96	Sono comparsi segni di ipertiroidismo.
53.09	7.96	0.88	2.65	11.94	23.00	0.44	Prima del thyraden.
56.34	9.39	..	0.47	4.69	26.76	2.34	Dall'8 luglio due pastiglie di thyraden al giorno.
37.56	15.87	..	7.40	14.81	21.16	3.17	Dal 18 luglio quattro pastiglie al giorno.
43.65	12.30	..	2.38	11.50	28.57	1.58	Nessun sintoma di ipertiroidismo.
61.85	3.60	..	6.70	10.30	14.94	2.58	Prima di aver preso tiroidina.
66.66	3.11	..	4.00	14.22	11.11	0.88	Dal 9 agosto due tavolette di tiroidina al giorno.
63.56	2.54	..	5.08	12.71	13.56	2.54	Nessun sintoma di ipertiroidismo.
53.71	2.06	..	11.57	21.08	9.50	2.06	Prima dell'assunzione di tiroidina.
47.17	4.71	..	2.83	22.32	21.07	1.88	Dal 5 agosto una tavoletta di tiroidina *pro die*.
51.02	3.40	..	2.72	10.54	31.29	1.02	Dal giorno 11 agosto due tavolette *pro die*. Non sono apparsi segni di ipertiroidismo.

La somministrazione di derivati della tiroide ha avuto come conseguenza una diminuzione a volte lieve, a volte più accentuata del numero dei globuli rossi, che in tutte e quattro le nostre pazienti erano in quantità superiore alla normale. Nelle due inferme sottoposte alla ingestione di tiroidina si è avuto anche un aumento notevole di emoglobina: non altrettanto può dirsi delle due prime, che prendevano ogni giorno tavolette di thyraden. I leucociti sono più o meno diminuiti durante le ricerche istituite. I leucociti mononucleati, tranne nel terzo caso, in cui rimasero sempre in quantità invariata, sono aumentati lievemente a spese dei polinucleati. Occorre però notare che nella prima paziente l'aumento fu transitorio, riscontrandosi solo nei primi esami: quando poi comparvero i segni dell'ipertiroidismo i globuli bianchi mononucleati si sono nuovamente ridotti nella quantità, in cui furono da me rinvenuti prima di iniziare l'esperienza. L'aumento maggiore di questi si è avuto nella seconda paziente, nella prima fu, come si disse, solo transitorio, e nell'ultima appena manifesto.

I polinucleati neutrofili hanno seguito nelle loro oscillazioni, come è facile prevedere, la cifra complessiva dei polinucleati: gli eosinofili ed i basofili, o mastzellen di Ehrlich, non presentano alcuna modificazione molto ben manifesta; forse si può pensare dei primi che essi hanno mostrato una certa tendenza ad aumentare lievemente. Per ciò che riguarda le varie specie di mononucleati deve dirsi che essi non hanno presentata alcuna alterazione ben netta e costante nei loro reciproci rapporti: si è manifestato è vero qua e là qualche aumento degli uni a spese degli altri, ma questi fatti, lungi dal presentare una regolarità ed una fissità qualsiasi, si sono rivelati del tutto incostanti. Così nella prima malata, nella quale, ripeto, comparvero alcuni sintomi della malattia di Flaiani, si determinò un aumento dei mononucleati medî molto manifesto fin dai primi esami: tale aumento non si è però riprodotto nelle altre pazienti, nell'ultima delle quali si è avuta invece una vera e propria linfocitosi; prima a spese dei grandi mononucleati, poi di questi e dei mononucleati medi. Perciò debbo affermare che colla somministrazione di preparati tiroidei, in dosi determinate, ho riprodotto sempre e nettamente una delle alterazioni ematologiche della malattia di Flaiani, la leucopenia, e per quanto meno spiccato e non costante ho riprodotto pure l'aumento dei leucociti mononucleati a spese dei polinucleati.

Posso quindi concludere che la alterazione ematologica descritta nella malattia di Flaiani-Basedow è costante in tutti i pazienti affetti dalla speciale forma morbosa: rarissime volte è incompleta. Essa consiste essenzialmente in una leucopenia, che vedemmo in due soli casi far difetto, ed in una mononucleosi, che non mancò mai: l'una e l'altra di varia entità; ma che si riscontrano anche nelle forme fruste e nei primissimi periodi della malattia: l'una e l'altra perciò, pur non presentando nulla di caratteristico,

nulla di essenzialmente tipico, che valga a distinguerle da altre leucopenie, da altre mononucleosi, costituiscono un sintoma di più, che può essere utilizzato per la diagnosi nei casi dubbi, o quando altri sintomi difettano. Nè credo che la leucopenia con mononucleosi, accompagnata da lieve eosinofilia, costatata nel gozzo semplice ed in casi di tumori tiroidei, possa togliere ogni pregio diagnostico al sintoma in parola, perchè nessuno, in difetto di altri sintomi, con questi soli due dati, tumore tiroideo, alterazione ematica, si sentirebbe sicuro di porre la diagnosi di malattia di Flaiani.

Altri fenomeni sogliono coesistere e a volte precedere l'alterazione della tiroide: unita a questi la modificazione della formula ematologica costituisce per me sempre un dato di notevole importanza diagnostica. La strumectomia non valse a far scomparire la leucopenia, dopo di essa però si ebbe una ricostituzione delle varie speci dei globuli bianchi secondo le proporzioni fisiologiche in certi pazienti, in altri una spiccatissima tendenza a raggiungerle. Somministrando speciali preparati tiroidei, anche fino a determinare sintomi di ipertiroidismo, potei riprodurre sempre una ben manifesta leucopenia, riprodussi anche l'aumento dei mononucleati a spese dei polinucleati, in maniera però non del tutto costante e non così spiccato come la prima.

Mi sembra quindi che dalle mie esperienze si possa essere indotti ad ammettere l'esistenza di due sostanze, che entrano in azione nel riprodurre il quadro ematologico del gozzo esoftalmico, giacchè mal si comprenderebbe che una unica ed identica sostanza potesse avere effetti così diversi. Queste due sostanze potrebbero essere così il frutto di un'esagerata funzione della glandula tiroide, come pure il risultato di una sua anormale attività. Di queste due sostanze l'una determinerebbe l'aumento assoluto della cifra dei mononucleati, la seconda la diminuzione dei polinucleati. Si deve pensare che la prima sostanza sia meno attiva; infatti la mononucleosi scompare sempre colla tiroidectomia e si ha dopo questa una ricostituzione del rapporto delle varie speci dei leucociti secondo la norma.

La strumectomia, anche parziale, sarebbe quindi sufficiente a far scomparire quel principio, che determina la iperproduzione dei globuli bianchi mononucleati. La seconda sostanza invece si deve ammettere che sia molto più attiva della prima, quindi possa agire anche in minor quantità, e che non scompaia del tutto in seguito alla tiroidectomia, donde la persistenza della leucopenia, la quale è da credersi che dipenda da un'azione inibitrice sul midollo delle ossa, o da un'azione leucolitica. Connessa colla leucopenia si può pensare che sia la presenza di molti fenomeni clinici, che pure spesso persistono dopo la tiroidectomia. L'introduzione artificiale nell'organismo di preparati tiroidei conferma l'ipotesi che esistano le due sostanze suddette, poichè infatti è molto più spiccata e costante la produzione della leucopenia che quella della mononucleosi; il che non si potrebbe comprendere ammet-

tendo che i due fenomeni dipendano da una unica causa. L'esperimento conferma anche che la seconda sostanza debba essere più attiva, potendo riuscire a determinare una manifestissima leucopenia, congiunta a volte colla produzione di alcuni sintomi della malattia di Flaiani; la prima sostanza invece, dotata di minor potere, determina solo un lieve aumento di mononucleati, aumento però che non è così costante come la leucopenia, non così spiccato come questa. Con questa ipotesi si accorda anche la persistenza di tutti, o di alcuni sintomi clinici dopo l'operazione, giacchè con questa non si annullerebbe affatto l'esistenza e l'azione della sostanza più attiva, dalla quale dicemmo dipendere da un lato la leucopenia per diminuzione dei polinucleati, dall'altro in prevalenza i sintomi clinici.

Alla diversa azione dei due principî potrebbe anche ascriversi il fenomeno da me riscontrato in due infermi e cioè presenza di mononucleosi ed assenza di leucopenia.

Questa non è che un'ipotesi, la quale tende a spiegare i fatti da me e da altri riscontrati, una ipotesi, che non contrasta affatto con quanto le moderne conoscenze sulla funzione multipla di certe glandule a secrezione interna ci apprendono.

Se si tratti nella malattia di Flaiani di una attività aumentata od anormale della tiroide non posso giudicare dallo studio ematologico da me fatto. Solo però mi sembra giusto notare che le mie ricerche non si oppongono al concetto che in questa forma morbosa si tratti di una tiroide con iperfunzione normale, giacchè colla somministrazione di derivati di questa glandula ho non solo verificata l'insorgenza di quei sintomi, che si considerano come effetto di ipertiroidismo, ma anche la comparsa delle modificazioni istologiche del sangue descritte nel gozzo esoftalmico.

Col concetto di iperfunzione normale non contrasta nemmeno quanto si verificò in seguito alla tiroidectomia, giacchè col togliere una parte di glandula funzionante alcuni sintomi scomparvero transitoriamente, o permanentemente, altri si attutirono, altri rimasero immodificati.

BIBLIOGRAFIA.

P. Ciuffini. *Contributo alla patologia del morbo di Basedow.* Policlinico, 1906.

Da Costa. *Clinical Hematology,* 1905.

M. Caro. *Un caso di malattia di Basedow maligna associata coi sintomi di pseudo-leucemia.* Berlin. Klin. Wochensch., 1907.

Id. *Blutbefunde bei morbus Basedowii und bei Thyreoidismus.* Berl. Klin. Woch, n. 39. 1908.

Kocher. *Blutuntersuchungen bei Basedow.* Kongress der Deutsch. Gesellschaft für Chirurgie, in Berlin. Neurol. centralbl., pag. 480, 1908.

Di Giovine. *Formola ematologica e significato della leucopenia nel morbo di Basedow.* Giornale Internazionale delle scienze mediche, n. 21, 1908.

Carpi. *A proposito del reperto ematologico nel morbo di Basedow e nel tiroidismo.* Gazzetta medica italiana, n. 50, 1908.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. MARAGLIANO

Sulla diagnosi precoce della insufficienza cardiaca

Dott. C. RUBINO, assistente.

Nota 1ª

L'*insufficienza cardiaca* — su cui forse richiamò per primo l'attenzione lo Stokes e che Beau comprese sotto il nome di *asistolia* o *iposistolia* — « è lo stato di squilibrio fra l'energia del cuore e le esigenze della circolazione ». (Queirolo).

Essa può verificarsi in tutte le lesioni del cuore, sia anatomiche — con o senza vizi valvolari — sia funzionali.

Il Romberg, illustrando la *insufficienza cronica del miocardio*, indipendentemente dalla insufficienza che segue ai vizi valvolari, afferma che essa si riscontra in vita « *per lo meno tanto spesso quanto i vizi valvolari* ».

Nelle cardiopatie croniche « la lesione valvolare, la lesione dell'orifizio, l'ipertrofia non sono fenomeni essenziali della malattia clinica », ha scritto Queirolo, che ha completato il suo pensiero con l'espressione di Huchard « *la cardiopatologia non è altro che la patologia del muscolo cardiaco* » e di Nothnagel « è l'insufficienza del muscolo cardiaco che produce la stasi, non il vizio ».

Potere, adunque, colpire i primi sintomi della insufficienza cardiaca è, senza dubbio, una delle più importanti questioni della patologia del cuore.

Quali sono i sintomi clinici e le ricerche sperimentali con cui noi diagnostichiamo l'insufficienza cardiaca?

I segni comuni e diretti della insufficienza miocardica sono così riassunti dal Forlanini: « dilatazione del cuore, rumori vari e variabili, massime mitralici, oscurità, debolezza, scomparsa dell'itto e dei toni della punta; accentuazione del polmonare ed indebolimento dell'aortico; ritmo di galoppo; embriocardia; i noti speciali caratteri del polso, a cui è da aggiungere, pei casi gravi, una mutabilità di estensione e forma delle aree plessiche, secondo la giacitura, analoga a quella dei versamenti pericardici. Tutti segni — comenta il Forlanini — che, e per la indecisione del significato, la poca determina-

tezza del rilievo e la zona ampia di incertezza di questo, ci forniscono una diagnosi sicura della insufficienza soltanto quando è ragguardevole — *ma non ci permettono di rilevare i gradi lievi, iniziali, che sono i più importanti, nè le lievi variazioni di decorso* ». E il Forlanini — che così riferiva nella sua dotta relazione su questo argomento al VII Congresso di medicina interna (Roma, 1897) — dava grande importanza per la diagnosi precoce della insufficienza cardiaca all'esame della pressione arteriosa mediante lo sfigmomanometro di Riva-Rocci.

Huchard ponendosi il quesito se siamo in grado di prevedere e prevenire l'iposistolia, cioè il primo grado della insufficienza cardiaca, risponde affermativamente; e indica come sintomi *preasistolici* — indipendentemente dai sintomi cardiaci — la diminuzione delle urine e l'aumento di peso dei malati, quali manifestazioni di edemi interstiziali o viscerali in certo modo latenti, l'abbassamento della pressione arteriosa e l'innalzamento di quella venosa, i rapporti fra la pressione arteriosa e la pressione arterio-capillare, il fenomeno della nicturia. Fra gli edemi interstiziali che spesso, se non sempre, precedono la comparsa degli edemi periferici, occupa il primo posto, secondo Gendrin l'edema polmonare, che sarebbe la più frequente complicazione delle affezioni cardiache, *quella che si mostra prima di ogni altra*. L'esame dei rapporti fra pressione arteriosa e pressione arteriosa capillare — mediante lo sfigmotonometro — dimostra sin dall'inizio della iposistolia, chiaramente diminuita la differenza fra le due tensioni che nei rapporti normali sono per due terzi rappresentati dalla pressione arteriosa. Il fenomeno, poi, della *nicturia* (cioè il predominio della secrezione urinaria durante la notte, mentre nei casi normali [Kaupp] due terzi dell'urina vengono eliminati durante il giorno) fenomeno notato per primo da Quincke, e studiato poi da Péhu, appare anche indipendentemente dagli edemi periferici o viscerali al primo inizio dello scompenso, e sarebbe spiegato col fatto che, in questi casi, durante il sonno la pressione arteriosa s'innalza e il cuore diviene più forte.

Livierato P. — richiamandosi ai dati clinici e sperimentali sui rapporti tra dilatazione del ventricolo destro e circolo polmonare e tra questo e l'azione riflessa dei nervi dei visceri addominali — per svelare una debolezza latente del miocardio si serve di un facile artifizio semeiologico da lui trovato, che consiste nel provocare mediante urti bruschi sulla linea mediana della parete anteriore dell'addome, cominciando dall'epigastrio sino all'ombelico, il *riflesso addomino-cardiaco,* cioè un eccitamento che per via del simpatico determina una costrizione dei vasi polmonari e quindi un aumento del ventricolo destro.

Roudot ritenne importante per la diagnosi della insufficienza miocardica il *reflusso epato-giugulare* che Pasteur W. di Londra (1885) aveva osservato per il primo nella insufficienza della tricuspide.

Partendo dal fatto osservato per la prima volta da Donell (1836) che, cioè, nell'uomo normale il numero delle pulsazioni è maggiore nella stazione eretta che nella orizzontale, è stata fatta una serie di osservazioni per studiare la funzionalità cardiaca dal rapporto tra posizione del corpo, frequenza del polso e — allargando il concetto — pressione del sangue. (Huchard, Zybulski, Winterniz, Mendelsohn, ecc.).

Gränpuer, Christ, Romberg, Geebner, Grünbaum, ecc., giudicano della potenzialità miocardica dai cambiamenti di pressione che si verificano dopo aver fatto compiere al soggetto in esame una certa quantità di lavoro.

Heitter si poggia sugli effetti che il lavoro muscolare provoca sul cuore, valutandoli dalle variazioni che si determinano sull'aia di ottusità cardiaca la cui grandezza sarebbe in ragione inversa della forza del cuore.

Cardarelli sin dal 1894 ha proposto di studiare la funzionalità del cuore, e più specialmente di determinarne sperimentalmente la *forza latente*, dall'influenza che esercita sulla circolazione l'esclusione artificiale (compressione delle femorali) di una parte dell'albero circolatorio. Questo metodo in sostanza è lo stesso proposto *dieci anni dopo* da Katzenstein, e col solo nome esotico, ha dato luogo a una esuberante fioritura di lavori. Comprimendo le femorali o le iliache, se il cuore è valido aumenta la pressione, ma diminuisce o non si modifica il numero delle contrazioni cardiache; se, invece, il miocardio è insufficiente aumenta il numero delle contrazioni cardiache, ma diminuisce o non si modifica la pressione. Sulle variazioni di questi risultati Cardarelli ha stabilito 3 tipi e Katzenstein 4 tipi di modificazioni che per brevità omettiamo.

Litten misura lo stato di forza del cuore dal tempo che occorre, dopo la forte compressione della radiale, a divenire forte come il normale il polso periferico refluo.

Baccarani-Solimei segnala come sintomo della insufficienza miocardica quella forma di polso alloritmico che è detto *polso paradossale*.

Galli G. ritiene che un buon criterio per giudicare del potere funzionante del cuore sia dato dallo *sdoppiamento diastolico*, che sarebbe indice di insufficienza cardiaca.

Herz propone un metodo di esame della funzionalità cardiaca, fondato sul principio che ogni lavoro muscolare si compia insieme con uno sforzo psichico, che sarebbe il principale fattore degli effetti del lavoro sulla circola-

zione. Per eseguire questo metodo basta far compiere all'ammalato alcuni dati movimenti con lentezza massima (per fissare l'attenzione) e misurare prima e dopo la frequenza del polso che nei casi normali non sarebbe affatto o pochissimo aumentata, e viceversa nei casi patologici.

Jürgensen rileva quale indizio di insufficienza cardiaca la indipendenza di rapporto tra la quantità e la densità delle urine emesse nelle diverse minzioni della giornata, e le rapide e forti variazioni quantitative delle urine da un giorno all'altro.

Waller ha suggerito di esaminare la funzionalità del cuore coll'*elettrometro capillare* e Einthoven propone un suo geniale apparecchio, il *galvanometro a corda,* col quale si possono ottenere nei tracciati dei telecardiogrammi tutte quasi le sfumature dei movimenti cardiaci, ed è possibile così di avvertire con precisione meravigliosa i primi e più tenui segni dell'alterata funzionalità del cuore.

Accenniamo infine — tralasciando per brevità il succinto cenno di parecchi altri metodi (Oertel, Strassburger e Müller, Scott, Herz, ecc.) — ai vantaggi che si sono attribuiti alla *ortodiagrafia,* ideata da Moritz (1900), colla quale eliminandosi mediante la proiezione parallela dei raggi X la imprecisione dei contorni, che si hanno nella ordinaria röntgenscopia, si possono constatare i minimi ingrandimenti dell'aia cardiaca e sorprendere in tal modo le prime fasi della stanchezza del cuore in un periodo in cui sfugge alle comuni indagini semeiologiche.

***

Io ora intendo richiamare l'attenzione sopra un fatto, che, se da ulteriori e più larghe ricerche, che mi propongo di fare, verrà confermato, costituirà un buono e semplice mezzo per la diagnosi precoce della insufficienza cardiaca.

Facendo, con altro intento scientifico, numerose ricerche sulla viscosità del sangue, io ho potuto osservare in parecchi cardiopatici, prima che per i comuni sintomi si rendesse evidente una incipiente insufficienza miocardica, un più o meno notevole aumento della viscosità del sangue defibrinato. Ho voluto allora seguire alcuni di questi ammalati, cui per la prima volta si palesava lo scompenso, ho osservato che quando si riusciva con i presidi terapeutici a vincere la crisi della debolezza cardiaca, ricercando il coefficiente di viscosità (η) a una certa distanza di tempo dalla somministrazione di qualche rimedio — se la cura non era esclusivamente igienica — il valore

di η tornava a diminuire. Durante lo scompenso manifesto la ricerca di η dà risultati variabili.

Quale la ragione dell'aumento della viscosità in un periodo che possiamo chiamare preasistolico?

Tutti riconoscono che a modificare i valori di viscosità influiscono diversi e non tutti ben determinati fattori. È assodato, però — per le ricerche di Ferrai, Hess, Ewald, ecc. — che l'acido carbonico aumenta notevolmente la viscosità del sangue, sino alla proporzione del 100 % (Ferrai), e per alcuni (Cesana) anche quella del siero.

Nel nostro caso si può pensare che quando il miocardio diventa insufficiente si ha, di conseguenza, un rallentamento della circolazione che fa subito risentire i suoi effetti — prima che sugli altri organi — sulla circolazione polmonare. Abbiamo così un certo sovraccarico di sangue venoso e un relativo difetto di sangue arterioso, e quindi un sangue, in questo primo momento, iperviscoso.

Ho osservato ancora che la dispnea non coincide in questi casi con la maggiore viscosità del sangue, la quale si verifica assai più precocemente e quando il rallentamento della circolazione polmonare non è apprezzabile, in questo primo stadio, con nessuno dei comuni mezzi semiologici.

La spiegazione di questo fatto è ovvia. La dispnea nei cardiopatici in rapporto alla aumentata quantità di acido carbonico nel sangue avviene, relativamente alle presto mutate proprietà fisico-chimiche del sangue stesso, troppo tardi.

Inoltre, la teoria che la grandezza respiratoria sia proporzionata alla quantità di ossigeno necessario ai tessuti e dell'acido carbonico che essi esalano (teoria sostenuta da Rosenthal, Pflüger, ecc.) oramai non è più accettata. E anche senza invocare la teoria sostenuta da Mosso intorno a quella che egli chiamò *respirazione superflua o di lusso* poggiata su una serie di fatti che dimostrerebbero una certa indipendenza tra numero e ampiezza dei movimenti respiratori dal bisogno di introdurre O ed eliminare CO^2, per cui si verificherebbe *normalmente* un eccesso del rinnovamento dell'aria polmonare, che non è strettamente necessario pel nostro organismo; si può oggi ritenere che gli ordegni nervosi del ritmo respiratorio funzionano fino a un certo punto indipendentemente dal contenuto gassogeno del sangue in essi circolante. (Luciani).

D'altra parte nei cardiopatici a rendere meno sentita dai centri nervosi del respiro l'azione dell'anidride carbonica aumentata concorre il fatto che in questi ammalati si ha un certo adattamento per la lentezza con cui si deter-

mina questo equilibrio gassoso nel sangue parallelamente col lento consumo della forza di riserva del cuore.

Riguardo alla tecnica è appena necessario avvertire che ad evitare le cause di errore dipendenti dalle notevoli oscillazioni che si possono riscontrare nel coefficiente di viscosità del sangue tra individui normali bisogna fare questi esami periodicamente.

C'è l'inconveniente della molestia che si arreca al paziente sottoponendolo a ripetute sottrazioni di sangue (col comune viscosimetro di Ostwald occorrono 2 cmc. di sangue defibrinato); ma oramai si vanno adoperando viscosimetri assai più ridotti, p. es., il viscosimetro di Determann pel quale bastano poche gocce di sangue che si possono facilmente prendere dal lobulo di un orecchio e che si evita di coagulare con l'aggiunta di una minima quantità di irudina.

BIBLIOGRAFIA.

QUEIROLO. *L'insufficienza cardiaca nelle lesioni del cuore senza lesione valvolare.* (Rel. al VII Congr. di med. int., Roma, 1896).
FORLANINI. *L'insufficienza miocardica.* (Rel. allo stesso VII Congr. di Roma).
HUCHARD. *Tratt. clin. delle malattie del cuore e dell'aorta.* (Trad. it.).
LIVIERATO. *Riflesso addomino-cardiaco.* (Il Tommasi, 1906).
ROUDOT. Cit. da LIVIERATO nel Trat. di Pat. dir. da DE GIOVANNI.
ROMBERG. *Lehrbuch der Krankeiten des Herzens u. der Blutgefässe.* 1906.
GRÄNPNER. *Die Störungen der Kreislaufes* etc., 1898.
GRÜNBAUM. *Erkrankungen des Herzens.*
CARDARELLI. Atti del XI Congr. internaz. di med. (Roma, 1894), vol. III, p. 157. Id. Giornale intern. di scienze mediche, 1896. Id. Lezioni di Patol. e Clinica med. (Ed. Pasquale, Napoli, 1907). Id. Riforma med., 1908, n. 27.
KATZENSTEIN. *Ueber eine neue Funktionsprüfung des Herzens.* (Congr. di med. int. in Berlino, 1904). [Deutsche med. Woch., 1904, n. 22-23].
LITTEN. Discussione sulla comunicaz. di KATZENSTEIN al Congr. di med. int. in Berlino, 1904. (D. m. W. n. 22, 1904).
BACCARANI-SOLIMEI. *Il polso paradossale come sintomo della insuffic. cardiaca.* (Lavori del XIII Congr. di med. int., Roma, 1903).
GALLI GIOV. *Intorno al potere funzionante del cuore.* (Münch. med. Woch. n. 23-24-25, 1902. Il Policlinico. Sez. m., 1902).
HERZ M. *Eine Funktionsprüfung des kranken Herzens.* (D. med. Woch., n. 6, 1905).
JÜRGENSEN. *Lehrbuch der speziellen Pathol. u. Ther.*
EINTHOWEN. *Le Télécardiogramme.* (Arch. inter. de Phys., vol. IV, fasc. II, 1906).
LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(44)

Anno XVI. Roma, settembre 1909 Vol. XVI-M. (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNINERSITÀ DI MODENA
diretto dal prof. ANTONIO DIONISI

Sulla così detta forma di fegato candito di Curschmann

per il dott. LUIGI GAZZOTTI, assistente volontario

Questa forma morbosa descritta per la prima volta da Curschmann nel 1884, oltre ad essere stata poco illustrata dal punto di vista istologico, rimane finora oscura per la sua etiologia. Mi è parso perciò opportuno di riferire un caso occorsomi collo scopo di illustrare le caratteristiche delle modificazioni che avvengono nel fegato in preda a questo processo, e di richiamare l'attenzione sul rapporto da me rilevato, che mi pare di un certo interesse, tra l'affezione in parola e un grave trauma della parete addominale.

Da un rapido esame della letteratura sulla forma morbosa che va sotto il nome di *fegato candito* di Curschmann si rileva che essa, nella maggioranza dei casi illustrati, è connessa con peritonite generalizzata, per lo più criptogenetica, e quasi sempre con pleurite e pericardite cronica.

La forma anatomica è caratterizzata, come è noto, da una periepatite cronica iperplastica, per la quale il rivestimento del fegato, spesso anche quello della milzà e del diaframma, viene trasformato in una massa spessa, biancastra, che può raggiungere lo spessore di parecchi millimetri. Con lo studio microscopico è stato rilevato che il connettivo interacinoso non è aumentato nei casi tipici e che i rami portali non presentano alterazioni: carattere di notevole importanza, per separare questo processo morboso dalla cirrosi epatica.

Per quanto mi consta non è stato fatto menzione dell'occorrere di questo processo in seguito a peritonite verosimilmente traumatica.

***

Il caso che mi occorse si riferisce ad un uomo di 51 anni ricoverato all'Ospedale il 19 settembre 1908 e morto il 12 gennaio 1909. Nulla si rilevò a carico del gentilizio: aveva sofferto in tenera età di vaiolo e a 20 anni ebbe una infezione malarica. A 28 anni soffrì di influenza. Queste le affezioni remote. Tre mesi circa prima del suo ingresso all'ospedale ricevette un calcio da un cavallo nella fossa iliaca di destra in seguito al quale fu colpito da febbri elevate, accompagnate da brivido forte, quotidiane, e che durarono per un periodo di 13-14 giorni. Cessate le febbri l'ammalato si alzò; soffriva però di una forte sete e le funzioni gastro intestinali si compivano irregolarmente. Insorse poi un dolore sempre crescente all'addome, e dalla linea alba dove prima era localizzato si diffuse a tutto l'addome, che contemporaneamente aumentò di volume, mentre la quantità giornaliera delle urine andava diminuendo. Quando l'infermo entrò all'ospedale cominciavano ad insorgere edemi agli arti inferiori.

L'esame obbiettivo diede il seguente risultato:

Addome voluminoso, cute tesa con rete venosa molto accentuata (caput medusae). Alla palpazione nulla si poteva rilevare data la forte tensione della parete addominale. Percuotendo si aveva suono ottuso in tutto l'ambito dello addome, fatta eccezione alla regione epigastrica in cui si aveva risonanza timpanica.

Furono praticate otto paracentesi (nel periodo di tre mesi) colle ultime quattro delle quali si estrasse liquido tinto da sangue, e cinque toracentesi a destra che dettero liquido cogli stessi caratteri di quello estratto dalla cavità addominale.

***

Il reperto dell'autopsia fu il seguente:

Torace: cavità pleuriche ripiene di liquido, a sinistra citrino, a destra misto a sangue; non si vedono fiocchi di fibrina. Il liquido del pericardio era aumentato e roseo.

Il polmone sinistro con enfisema marginale, edema ed iperemia lieve del lobo inferiore; la pleura costale e viscerale non era alterata.

Il polmone destro, aderente per mezzo di briglie fibrose alla parete toracica, era notevolmente diminuito di volume ed aumentato di consistenza. La superficie di taglio di color rosso vivo, compatta. Spremendo fuoriusciva una scarsa quantità di sangue. La pleura viscerale era diffusamente e lievemente ispessita.

Il cuore non presentava alterazioni degne di nota.

All'apertura dello addome fuoriuscì una abbondante quantità di liquido emorragico insieme a coaguli cruorosi. Il grande omento era ispessito e aderiva in alcuni tratti alla parete anteriore dell'addome. Le anse intestinali aderivano fra di loro e alla parete addominale per mezzo di numerose briglie fibrose, fra le quali ultime si trovavano coaguli cruorosi.

La milza debordava circa di un centimetro dall'arcata costale di sinistra; il fegato non era visibile al disotto dell'arcata costale di destra.

I reni presentavano i segni di una stasi recente.

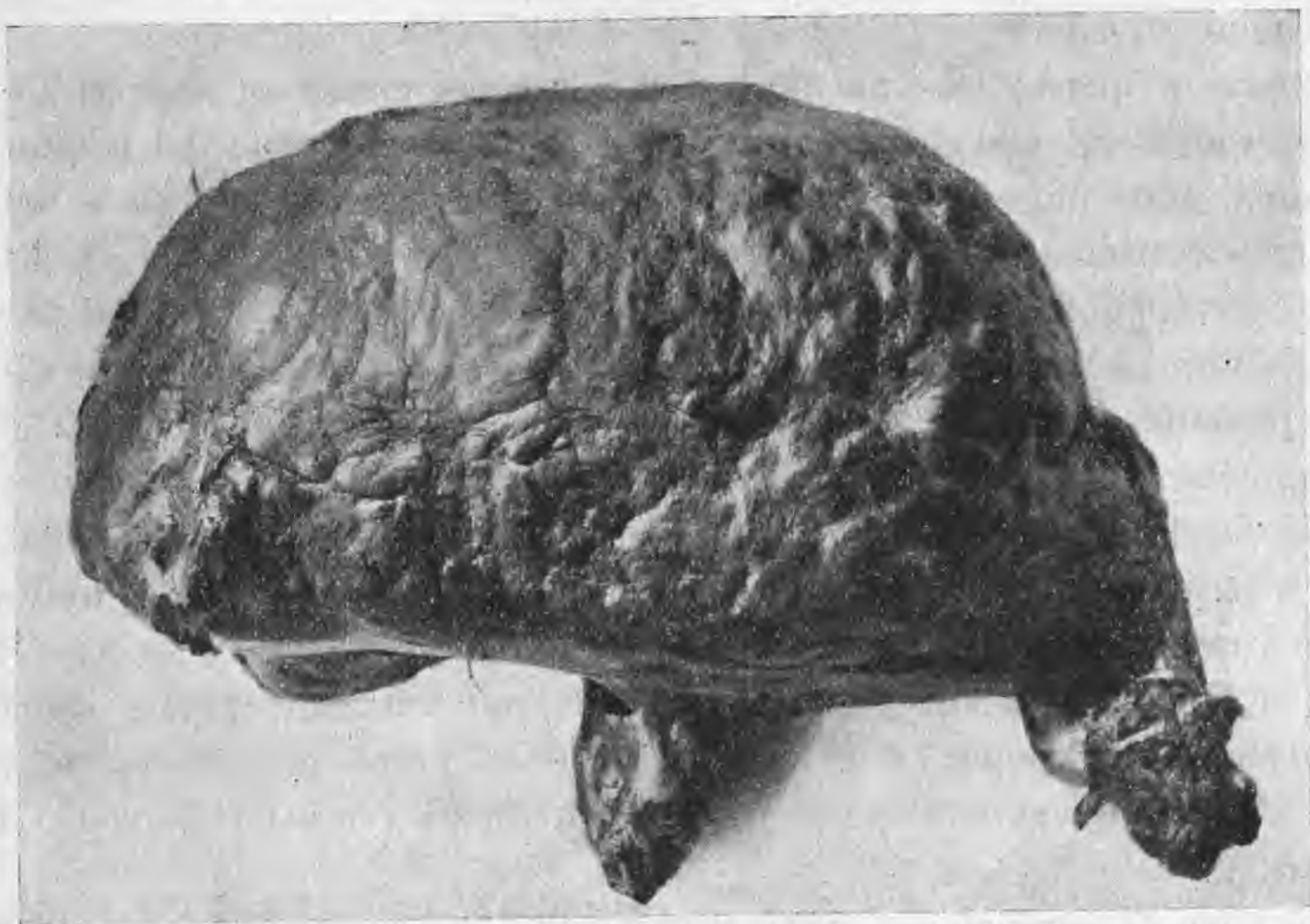
***

Il fegato era ridotto quasi alla metà del suo volume normale (pesava gr. 950: i suoi diametri erano: longit. cm. 16.8, trasv. cm. 11, spessore cm. 8.20). La consistenza era aumentata.

Esso aveva perduta la sua forma normale per assumere quella di un corpo globoso, allungato. Non si rilevava più distinzione fra lobo destro e lobo sinistro;

il margine anteriore era alquanto arrotondato ed irregolare: la superficie esterna grossolanamente bernoccoluta e la capsula diffusamente ispessita, bianco opaca. Sulla faccia superiore del lobo destro spiccava una zona rilevata, di aspetto tendineo, estesa in superficie quanto una moneta da cinque lire, di forma rotondeggiante.

Sul rimanente della superficie esterna, che aveva un diffuso colorito biancastro, si notavano delle granulazioni grossolane circondate da tratti avvallati.

La cistifellea aveva pareti notevolmente ispessite, non era dilatata e conteneva bile intensamente colorata.

Il tronco della porta e gli orifici delle sopraepatiche erano completamente pervii. Sulla superficie di taglio si notava una ricca rete di tramezzi connettivali di vario spessore e di colorito bianco-grigiastro, che prendevano origine dalla capsula del Glisson e si approfondavano dividendosi irregolarmente nel parenchima epaticoper varia estensione.

Essi costituivano una rete a maglie piuttosto larghe, di forma più o meno regolarmente poligonale. Nei punti nodali di questa rete connettivale usciva, al taglio, attraverso a fini pertugi, la bile e un po' di sangue. Entro le maglie era contenuta la sostanza epatica che si presentava di un colore grigio giallastro, in alcuni punti più scuro, in altri meno.

La rete di tramezzi connettivali, molto sviluppata subito al disotto della capsula del Glisson, si faceva sempre più esile e a maglie più larghe, fino a scomparire quasi negli strati più interni del viscere.

Il fegato aderiva al diaframma e agli organi vicini per mezzo di numerose briglie connettivali di vecchia data.

La milza era aumentata di volume (pesava gm. 520; diametri: long. cm. 16.40, trasv. cm. 9, spessore cm. 5.40). La forma era perfettamente conservata, la consistenza aumentata non però in grado notevole. La capsula molto tesa si presentava diffusamente ispessita. Sulla superficie di taglio la polpa appariva consistente, di color rosso cupo. Le trabecole erano bene evidenti, i follicoli non erano affatto visibili.

***

Esame microscopico del fegato. — L'esame delle sezioni, colorate con metodi vari, allo scopo di mettere in evidenza alcune particolarità, che esporrò nel corso della descrizione, ha dato il seguente risultato:

Connettivo del fegato. — La capsula del fegato, che forma un involucro dello spessore medio di mm. 3, è costituita essenzialmente da fibre connettivali, le quali si presentano riunite in grossi fasci, leggermente ondulati, che hanno un decorso parallelo alla superficie del fegato e che si intrecciano per costituire delle reti a grosse maglie.

In mezzo a questo tessuto fibroso si scorgono numerose fissure, di forma e grandezza varia, col maggior asse diretto secondo la superficie del fegato, specialmente negli strati più superficiali della capsula. In alcune di esse è nettamente visibile un rivestimento endoteliale.

Negli strati profondi della capsula, man mano che ci si avvicina al parenchima epatico, le fibre si fanno più grosse e compatte, e tra esse compaiono in numero sempre crescente cellule di connettivo con nuclei fusati, cellule linfoidi e qualche vaso sanguigno.

Dalla faccia inferiore della capsula prendono origine numerosi setti di vario spessore e struttura, che, ramificandosi e successivamente riunendosi, limitano delle aree più o meno estese di parenchima epatico. Questi setti contengono nel loro spessore, e specialmente nei punti nodali della rete, elementi fusati, elementi linfoidi, numerosi vasi sanguigni e linfatici in gran parte ectasici ed una grande quantità di vasi biliari, la maggior parte dei quali ha i caratteri istologici dei capillari biliari.

Nelle zone di parenchima epatico circoscritte dai gettoni connettivali le trabecole di cellule epatiche assumono una disposizione, che è ben lontana da quella normale, ed hanno invece l'aspetto di formazioni adenomatose più o meno estese. Accanto ad esse si rinvengono più numerosi che altrove i vasi biliari dei quali è nettamente riconoscibile il rivestimento epiteliale cilindrico.

A misura che ci si allontana dalla superficie del fegato verso la profondità, tali alterazioni di struttura diminuiscono e i lobuli riacquistano il loro aspetto normale, appaiono evidenti gli spazi interlobulari nei quali si nota soltanto una infiltrazione di cellule linfoidi. I rami portali che decorrono negli spazi interlobulari sono ectasici, ripieni di sangue, probabilmente per la stasi determinata dall'ispessimento connettivale diffuso.

Della stasi nel dominio della porta e delle sopraepatiche si ha la prova nelle alterazioni che si rinvengono nei lobuli anche lontani dall'ispessimento connettivale, dimostrata dalla ectasia dei vasi venosi in essi decorrenti e dalle alterazioni dei lobuli epatici, che si identificano come tipiche della stasi cronica.

Credo opportuno rilevare qui alcuni particolari sulla struttura dei fasci connettivali neoformati, messi in evidenza con metodi speciali di colorazione.

Trattai dapprima le sezioni col metodo di Ribbert per il connettivo (colorazione con soluzione acquosa concentrata di fucsina acida, passaggio delle sezioni in una soluzione al 10 % di acido fosfomolibdico, colorazione per alcuni minuti in ematos-

silina Mallory). Questo metodo permette di bene differenziare gli elementi cellulari dalle fibre. Ora, ho trovato che, mentre negli strati superficiali non si rinvengono che scarsissime cellule di connettivo, che spiccano per il colorito rosso sul fondo bleu assunto dalle fibre, nel connettivo situato nell'interno del fegato si rinvengono parecchie cellule con prolungamenti ben distinti dalle fibre. Sono messi altresì bene in evidenza gli endoteli dei vasi sanguigni e linfatici.

Ho seguito inoltre il comportamento del tessuto elastico, messo in evidenza col metodo di Weigert-Pranter a base di resorcina-fucsina e acido nitrico. Nel caso in parola la neoformazione connettivale della capsula è per due terzi circa del suo spessore completamente sprovvista di elementi elastici, solo in vicinanza del tessuto epatico cominciano a comparire sottili benderelle, che però in brevissimo spazio si fanno più spesse e numerose per continuarsi con quelle dei setti connetnettivali intraepatici, nei quali si riscontrano assai numerose e decorrenti in ogni direzione; le pareti dei vasi ne sono pure riccamente provviste. Il tessuto elastico s'inoltra in mezzo agli stessi lobuli epatici sotto forma di esilissime benderelle che sono certamente neoformate, non avendosi, come Livini ha dimostrato, tessuto elastico nell'interno di lobuli epatici normali.

La ricerca della sostanza collagena col metodo tricromico di Cayal ha dimostrato la presenza di fibrille di sostanza collagena acida riconoscibile dal colore azzurro assunto con detto trattamento. Di sostanza collagena basica non se ne ha traccia nè sulla capsula, nè nei setti connettivali che si approfondano nel fegato.

Conoscendo il lavoro di Ravenna sulle plasmacellule negli organi cirrotici, credei opportuno vedere quale comportamento avessero tali elementi nel caso in parola. Ho trattato infatti le sezioni dei pezzi fissati in alcool con verde di metile e pironina (Pappenhein) ed ho avuto il seguente risultato:

Nella capsula, fra i fasci di fibre superficiali, non si rinvengono affatto plasmacellule; queste si fanno discretamente abbondanti negli strati più profondi, ove però non assumono mai, per riguardo ai rapporti cogli elementi del connettivo, una disposizione caratteristica. Esaminando i setti connettivali intraepatici ho riscontrato le plasmacellule alquanto più numerose e con disposizione caratteristica. Esse infatti si trovano quasi costantemente attorno ai vasi sanguigni, più di rado attorno ai linfatici e ai capillari biliari. In alcuni punti si riscontrano delle piccole lacune tappezzate da endotelio, ripiene di questi elementi. È costante la presenza insieme ad esse di cellule linfoidi.

Parenchima epatico. — Alla superficie del fegato, nelle parti più vicine alla neoformazione connettivale, come si rileva già a piccolo ingrandimento, si incontrano dei tratti di parenchima epatico, che hanno i caratteri di formazioni adenomatose, e che corrispondono probabilmente a residui ipertrofici di lobuli, nella compagine dei quali s'è insinuata la neoformazione connettivale. È notevole lo sviluppo dei vasi biliari alla periferia di tali zone di parenchima epatico, tanto dalla parte che guarda la superficie del fegato, come dalla parte che guarda la profondità. I fasci di connettivo fibroso provenienti dalla capsula si riconoscono facilmente pel loro aspetto compatto con elementi cellulari relativamente scarsi. Ma oltre la neoformazione connettivale proveniente dalla capsula si rinviene alla periferia dei lobuli una infiltrazione parvicellulare, che talvolta si insinua nel lobulo

stesso, sostituendo le travate di cellule epatiche, scomparse probabilmente per atrofia, e dissociando le trabecole esistenti ed anche i singoli elementi cellulari che le accompagnano.

Questa infiltrazione parvicellulare è diffusa intorno ai vasi sanguigni degli spazi interlobulari e consta in massima parte di linfociti, che in alcuni punti sono aggruppati in modo da costituire dei veri nodi.

Le isole irregolari di parenchima epatico che risultano dalla neoformazione connettivale della capsula si presentano alterate. Si nota una dilatazione dei capillari intratrabecolari: dove la neoformazione connettivale d'origine capsulare si arresta si notano gli effetti di una stasi considerevole sul parenchima epatico. Le cellule epatiche presentano alterazioni varie: alla periferia degli isolotti già descritti predomina l'atrofia e la degenerazione grassa; nelle parti centrali invece si trovano numerosi elementi ipertrofici e carichi di granuli di pigmento che non dà la reazione del ferro e che, con sicurezza, si può dire pigmento biliare. L'esame dei vasi non dimostra particolarità degne di nota, fatta eccezione alla dilatazione di grado notevole.

Conclusioni.

Dalla descrizione del caso a me occorso mi pare si possa concludere:

1° che nella forma di *fegato candito* il processo di neoformazione e sclerosi connettivale, povera di vasi, si può diffondere dalla capsula nell'interno del fegato inducendo in questo un complesso di alterazioni, che sono paragonabili a quelle che si verificano nel polmone in seguito a processi inflammatori cronici, che dalla pleura si estendono lungo i setti intrapolmonari;

2° che le caratteristiche della neoformazione e sclerosi del connettivo, costituito da sostanza collagena acida, sono rappresentate dalla scarsezza di cellule negli strati superficiali e dalla mancanza in questi di tessuto elastico, mentre numerose sono le cellule di connettivo e le plasmacellule nei setti intraepatici e abbondante è il tessuto elastico che si diffonde anche nell'interno dei lobuli. Ciò fa pensare che la neoformazione di connettivo sia più recente nell'interno del fegato;

3° che a carico del parenchima epatico si verificano a prevalenza atrofia delle cellule epatiche con limitata rigenerazione, e in alcuni tratti neoformazione di vasi biliari. Dove non si estende la neoformazione connettivale si rilevano alterazioni da stasi verosimilmente per la difficoltà del vuotamento del sangue nella cava in seguito alla compressione esercitata dalla neoformazione connettivale;

4° che il fegato candito può essere connesso, come nel mio caso, con una peritonite diffusa traumatica a rapido decorso.

BIBLIOGRAFIA.

Livini F. *Le tissu élastique dans les organes du corps humain.* 1er Mémoire. Inst. anat. de Florence, 1900.
Max von Brunn. *Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 1, 1901.
Schupfer F. *Il Policlinico,* 1897. pag. 262.
Ravenna F. *Lavori dell'Istituto anat. pat. della R. Università di Padova,* vol. X.
Kretz R. *Lubarsh Ostertag. Erg. der allg. Path. u. path. Anat.,* 1902. II Abt. Bd. 533.
Ribbert. *Geschwulstlehre,* 1904. Bd. 102.

II.

Contributo alla conoscenza delle alterazioni anatomo-patologiche della milza nella cirrosi epatica

per il dott. G. EGIDI.

Per molti anni le ricerche sulla cirrosi epatica si rivolsero principalmente sul fegato, mentre furono con poco interesse studiate le alterazioni che nella detta malattia subiscono gli altri organi e specialmente la milza.

L'attenzione degli osservatori era soprattutto attratta dalle modalità del processo cirrotico, nell'interpretazione delle quali gli autori discordavano; poichè, mentre gli uni davano importanza capitale all'infiammazione interstiziale, gli altri ritenevano che il processo dipendesse dalla combinazione di una progressiva « degenerazione » con un'alterazione sclerogena del fegato (Siegenbeck, van Kenkelom). Su quest'ultima via il Kretz era giunto a definire la cirrosi epatica come « un processo degenerativo recidivante e localizzato a focolai, con annessa rigenerazione del parenchima ».

L'esatta interpretazione della cirrosi del fegato urtava evidentemente contro tutte quelle difficoltà che già s'erano incontrate nello studio del rene raggrinzato genuino.

Il fatto però che parte dei rami portali, circondati da tratti connettivali, si obliterassero non poteva venir discusso che per essere riconfermato. E era questo cagione sufficiente perchè l'anatomia patologica spiegasse la stasi nel dominio della vena porta; stasi che in vita si era resa grossolanamente palese per i catarri cronici dello stomaco e dell'intestino, per i transudati sierosi (ascite), per la formazione del circolo collaterale extraepatico che in alcuni casi conduce alla formazione del *caput medusae*. La milza, la quale per le proprie condizioni di circolo è tributaria esclusiva del sistema della vena porta, doveva tumefarsi per la stasi di questa.

Il Bright fu il primo a constatare l'aumento di volume della milza nelle alterazioni del fegato e più specialmente nelle cirrosi che colpivano gli individui dediti all'alcoolismo.

In seguito Audral, Rokitanski, Orth, Birch-Hirschfeld, Strümpell, colla autorità del proprio nome e col mezzo dei loro trattati, accreditarono e diffusero il concetto del tumore da stasi della milza dei cirrotici.

Billroth, Nikolaides, Sokoloff, Cornil e Ranvier portarono in proposito la stessa opinione.

Nel 1894 Sieveking, occupandosi dello stesso argomento, venne alla conclusione che il tumor di milza dei cirrotici fosse dovuto a processi di stasi nel territorio della vena porta.

Nello stesso anno il Banti, nel trattare dell'anatomia patologica della splenomegalia con cirrosi, riprese lo studio della milza dei cirrotici.

Egli trovò che la milza di questi si differenzia dalla milza che si ha nei casi di splenomegalia con cirrosi, perchè manca la sclerosi dei follicoli di Malpighi, che si inizia intorno all'arteria del follicolo e da questa si estende alla periferia; perchè nella splenomegalia con cirrosi epatica l'ingrossamento del reticolo linfatico è oltremodo considerevole e in alcuni punti si ha sclerosi completa del tessuto citogeno; perchè infine manca qualunque dilatazione delle vene, le quali appaiono anzi ristrette. Nelle milze da cirrosi epatica si ha invece una dilatazione spesso enorme delle vene della polpa; più tardi v'è un ispessimento della capsula e delle trabecole connettivali e per ultimo anche un ingrossamento del reticolo. La tessitura reticolare linfoide non va però mai perduta e l'ingrossamento del reticolo, anche quando esiste, non è molto pronunciato, manca cioè quello stato che fin da due anni avanti, a proposito di un caso di anemia splenica, aveva denominato fibroadenia. I vasi sono sempre ampii, come si conviene a un organo con stasi sanguigna.

Un lavoro dell'Azzurrini apparso nel 1902 illustra e svolge la tesi che la milza dei cirrotici non sia altro che una milza da stasi. Nel recente trattato di anatomia patologica del prof. Banti, questo concetto è ribadito.

Altri autori, come von Iürgensen, Liebermeister, Senator, Chauffard Ziegler, Weber, Oestreich mettono in seconda linea le alterazioni da stasi della milza dei cirrotici e parlano di fatti iperplastici della polpa dovuti a cause di ben altro genere. La milza non si altererebbe nella cirrosi epatica in una maniera « toute mécanique » come voleva Audral, ma prenderebbe parte attiva in quel complesso patologico che si designa col nome di cirrosi epatica; le sue alterazioni. invece che secondarie a quelle del fegato, sarebbero primarie oppure coordinate a quelle.

In una tesi di E. Gaukler, comparsa nel 1905, lo studio della milza fu ripreso e praticato su un gran materiale che comprendeva milze di cirrotici, di individui morti per vizi di circolo; di morti per malattie infettive acute, per tubercolosi, per processi tossici cronici; milze senili, di arterio-sclerotici, ecc.

Il Gaukler concluse che la congestione della milza può in parte contribuire all'ipertrofia della milza dei cirrotici, ma che non ne costituisce l'unico fattore; essa è dovuta in gran parte al processo che egli chiama sclerosi ipertrofica della polpa.

Secondo l'A., per il processo cirrotico, si avrebbe prima una intossicazione del sangue, alla quale farebbe seguito una reazione macrofagica della milza.

La milza, esaurita dalla formazione di macrofagi, finirebbe con una sclerosi della polpa, mentre i macrofagi, carichi di prodotti dell'emolisi, giungerebbero al fegato.

Allora o l'organizzazione dei macrofagi o lo stimolo rappresentato dai prodotti dell'emolisi sarebbe il punto di partenza di una cirrosi funzionale del fegato.

TUTTE LE SPECIALITA' MEDICINALI, STRUMENTI, ecc., di cui si fa pubblicità sulla copertina del *POLICLINICO*, si possono avere dagli abbonati richiedendole all'*AGENZIA del POLICLINICO*, ROMA, via Capo le Case, n 18, collo sconto del 10 % sui prezzi di vendita.

***

Portare nello studio della milza nella cirrosi epatica il contributo di osservazioni metodicamente condotte in soggetti cirrotici è l'oggetto di questo lavoro intrapreso per consiglio del prof. Marchiafava.

***

Raccolsi e esaminai, per tale studio, numerosi casi di milze cirrotiche, ma credetti di tener conto, per fissare il tipo della milza cirrotica, solamente di quei casi, nei quali l'alterazione della milza si fosse potuta con sicurezza attribuire al solo processo cirrotico.

Dovetti così escludere tutti quei casi, non rari da noi, nei quali una infezione malarica pregressa o in atto complicava la cirrosi; non minor cura posi nell'escludere quei casi, nei quali la sifilide aveva potuto manifestare i suoi effetti. Infine esaminai accuratamente le storie cliniche per ritrovare e eliminare quei casi di cirrosi, nei quali si aveva notizia di altre malattie solite a decorrere con alterazioni spleniche.

Il materiale che io presi in esame fu scelto fra i casi della comune cirrosi epatica atrofica o cirrosi di Laennec.

Di questi, alcuni erano ai gradi iniziali, altri in gradi avanzatissimi della malattia; tuttavia io volli raggrupparli convinto che, dall'esame della milza di cirrotici morti in diversi stadii del processo morboso, potessi formarmi un concetto più preciso intorno alla natura del tumore splenico dei cirrotici.

Il classificare i casi, secondo il vario grado di malattia, può essere utile; ma seguire quest'ordine non mi è sembrato opportuno, perchè le osservazioni fatte al tavolo anatomico dimostrano che non v'è costante rapporto tra il grado di alterazione del fegato e quello della milza. Si trovano casi di cirrosi incipiente con tumori di milza notevoli e casi di cirrosi avanzata con tumori di milza di mediocre grado; e sono descritti — e ne ho incontrati anch'io — casi di cirrosi avanzatissima con lieve tumore di milza.

Io avevo inoltre nella memoria le osservazioni fatte dal prof. Marchiafava, il quale aveva trovato in alcuni casi di cirrosi volgare del fegato de tumori molli della milza.

Questo fatto, sul quale il prof. Marchiafava stesso richiamava l'attenzione degli studiosi al Congresso di Patologia del 1905, mi dimostrava ancor più la labilità dei rapporti fra le alterazioni del fegato e quelle della milza, nella malattia della quale stiamo studiando un episodio.

***

Il complesso delle osservazioni fatte al tavolo anatomico e con l'esame microscopico sulle milze tratte da venti cadaveri di cirrotici, mi permette di fare una descrizione complessiva, benchè i reperti non sempre siano stati identici.

La loro somiglianza, nel maggior numero dei casi, fu però tale, che non avrei potuto parlarne separatamente, senza incorrere in inutili ripetizioni.

In tutti i casi — due eccettuati — la consistenza della milza era dura. Però la durezza della milza cirrotica è per lo più ben diversa da quella della milza da stasi, la quale mentre raggiunge i più alti gradi di durezza, mentre si mostra tesa e resistente è sovente straordinariamente friabile. La milza cirrotica invece, sebbene meno dura, è molto più resistente.

In un solo caso, tra i venti esaminati, la durezza della milza raggiungeva quegli alti gradi che si sogliono incontrare nei tumori cronici da stasi.

Dei due casi che facevano eccezione alla regolare durezza della milza cirrotica, l'uno era un caso nel quale la consistenza era presso a poco normale, l'altro rappresentava un chiaro esempio di tumore molle di milza.

Il volume delle milze cirrotiche non ha costanti rapporti col grado della loro durezza. In generale il volume è aumentato, spesso anche molto notevolmente. Però — come eccezione alla regola — trovai un caso di cirrosi decorsa senza tumore di milza. V'era stata ascite; l'individuo era malato da oltre un anno e era morto sei mesi circa dopo aver subìto la prima paracentesi, con la quale erano stati estratti parecchi litri di liquido.

In questo caso la milza era dura e, per il reperto microscopico, era da classificare fra i più tipici esempi delle alterazioni che descriveremo comuni ai tumori duri per cirrosi.

Se già da queste osservazioni si volessero trarre delle conclusioni, si dovrebbe dire che la cirrosi epatica non lede la milza sempre nello stesso modo, nè con la stessa intensità. Il tumore molle della milza non può essere interpretato come un primo stadio dell'alterazione della milza per cirrosi, poichè in ambedue i casi le lesioni del fegato erano avanzate e la malattia durava da parecchio tempo; d'altra parte anche in casi iniziali di cirrosi, si può trovare un tumore di milza che ha i caratteri di un tumore duro.

L'aver dovuto escludere in quei due casi ogni altra causa che potesse spiegare il tumore molle della milza fa ammettere che l'alterazione di questa fosse legata alla cirrosi. Tuttavia la consistenza era molle-flaccida, il colorito rosso non molto vivo, la superficie di taglio ineguale; la polpa grigio-rossastra sporgente un po' sulla superficie di taglio, le trabecole visibili in piccolo numero e non ispessite. I pochi grossi vasi visibili non erano dilatati.

Anche macroscopicamente, queste due milze si differenziavano facilmente da una milza da stasi.

***

Reperti microscopici. — Il materiale raccolto con la maggior sollecitudine, subito dopo le autopsie, veniva tagliato in piccoli pezzi e fissato con varii metodi. I pezzi furono presi in diverse parti dell'organo per avere un criterio più esatto sulle alterazioni esistenti.

La fissazione era fatta in alcool assoluto, nella soluzione di sublimato in cloruro sodico e nel liquido di Zencker.

Fatte le inclusioni in paraffina e le sezioni col microtomo, mi servivo delle colorazioni con carminio litico, ematossilina e eosina, emallume e eosina; mi parve avere i migliori risultati dalla doppia colorazione con ematossilina e eosina.

Usavo anche il metodo di Weigert per le fibre elastiche; per le fibre connettivali usavo il metodo di Van Gieson e il metodo di Mallory-Ribbert che ho trovato molto delicato.

L'esame microscopico fatto su un gran numero di preparati ha rivelato

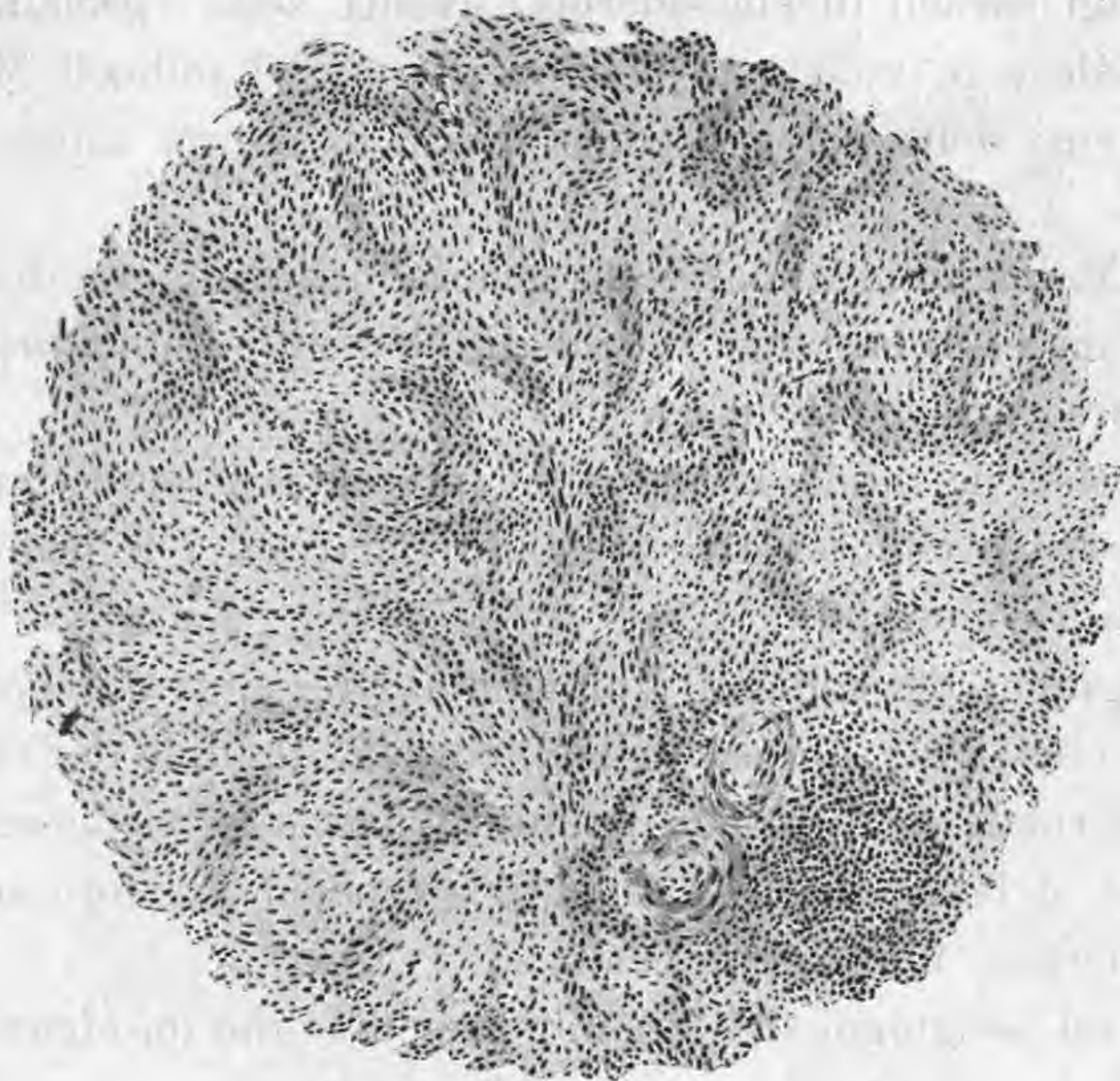



Fig. 1ª

le seguenti alterazioni comuni a quasi tutti i casi di tumore duro e solo con lievi variazioni quantitative.

La capsula connettivale si presentava generalmente un po' ispessita per l'aumento del tessuto connettivo fibroso; senza però infiltrazione parvicellulare, nè aumento degli elementi fissi di questo tessuto.

Uguale ispessimento fibroso mostravano anche le trabecole connettivali, il connettivo perivasale e il reticolo connettivale della polpa.

La polpa splenica appariva relativamente povera di elementi linfoidi e ricca di elementi fusati di varia grandezza e di grossi elementi endotelioidi. In generale la polpa splenica presentava l'aspetto di un tessuto sclerotico, ricco di elementi che in taluni casi avevano una disposizione così densa da darle quasi un aspetto sarcomatoso. (Fig. 1ª).

Le fibre elastiche non sembravano aumentate in maggior proporzione delle fibre connettivali. Solo in qualche caso le fibre elastiche erano aumen-

tate intorno ai vasi. In questo i risultati concordano con quelli di Fischer B. il quale però non si permetteva di concludere, dicendo d'aver osservato troppo pochi casi.

Eccettuati pochi casi, la polpa era povera di sangue. Nei casi nei quali la quantità delle emazie era più considerevole, senza che tuttavia oltrepassasse un certo limite medio, la distribuzione di esse nella polpa non aveva nulla di caratteristico e solo qua e là si notavano delle schiazze circoscritte, nelle quali le emazie sembravano dilagare fra le cellule della polpa.

Nella polpa splenica era quasi costante il reperto di una discreta quantità di macrofagi carichi di emosiderina, aventi sede specialmente nel connettivo perivasale e in vicinanza della periferia dei follicoli Malpighiani.

Negli elementi della polpa occorse spesso di notare alterazioni regressive di vario grado.

I follicoli Malpighiani apparivano generalmente di grandezza di poco inferiore alla normale, abbastanza ricchi di elementi linfocitari, senza o con scarsissime figure cariocinetiche.

In alcuni casi, nei quali la polpa si presentava specialmente densa di elementi, sclerotica e con aspetto quasi sarcomatoso, i follicoli erano atrofici e talora appena riconoscibili.

I vasi sanguigni dei follicoli Malpighiani presentavano costantemente un ispessimento connettivale fibroso dell'avventizia. Il lume dei vasi, di ampiezza generalmente normale o di poco diminuito, lasciava riconoscere l'intima di aspetto normale e la media e l'avventizia spesso trasformate in un largo cerchio di connettivo fibroso compatto.

Gli altri vasi sanguigni dell'organo presentavano un identico ispessimento sclerotico.

Nei casi di tumore molle di milza, già dai preparati fatti per strisciamento sulla superficie di taglio, si può vedere che l'organo contiene una grande quantità di corpuscoli rossi, di corpuscoli bianchi, di cellule endoteliali e di cellule della polpa.

Fra esse compaiono tratti del sottile reticolo.

L'esame dei preparati induriti e colorati mostra che il tessuto interstiziale non è aumentato, che la polpa è ricca di cellule, con un reticolo sottile e che le condizioni dei follicoli e dei vasi sono intatte. Gli elementi fusati di cui abbondano le milze dure per cirrosi sono qui molto più scarsi e mai si dispongono a fasci.

Questa varietà di tumore di milza ha per caratteristica l'abbondanza delle cellule linfoidi, insieme con la ricchezza di sangue.

Ho voluto in seguito esaminare accuratamente numerose milze da stasi.

Furono quasi tutte tratte da cadaveri di individui morti per vizi cardiaci, nei quali le alterazioni dovute alla stasi erano manifeste.

La quasi assoluta identità del reperto nei numerosi preparati da me esaminati, rende anche più giustificato che per il tumore di milza della cirrosi epatica la descrizione complessiva al quadro istopatologico del tumore di milza per stasi cronica.

La capsula fibrosa e le trabecole connettivali erano nel massimo numero dei casi di spessore solo lievemente aumentato. Nelle stasi di molto lunga durata v'era un ingrandimento un po' più accentuato delle trabecole della milza, le quali erano visibili anche a occhio nudo. Certamente non ho mai

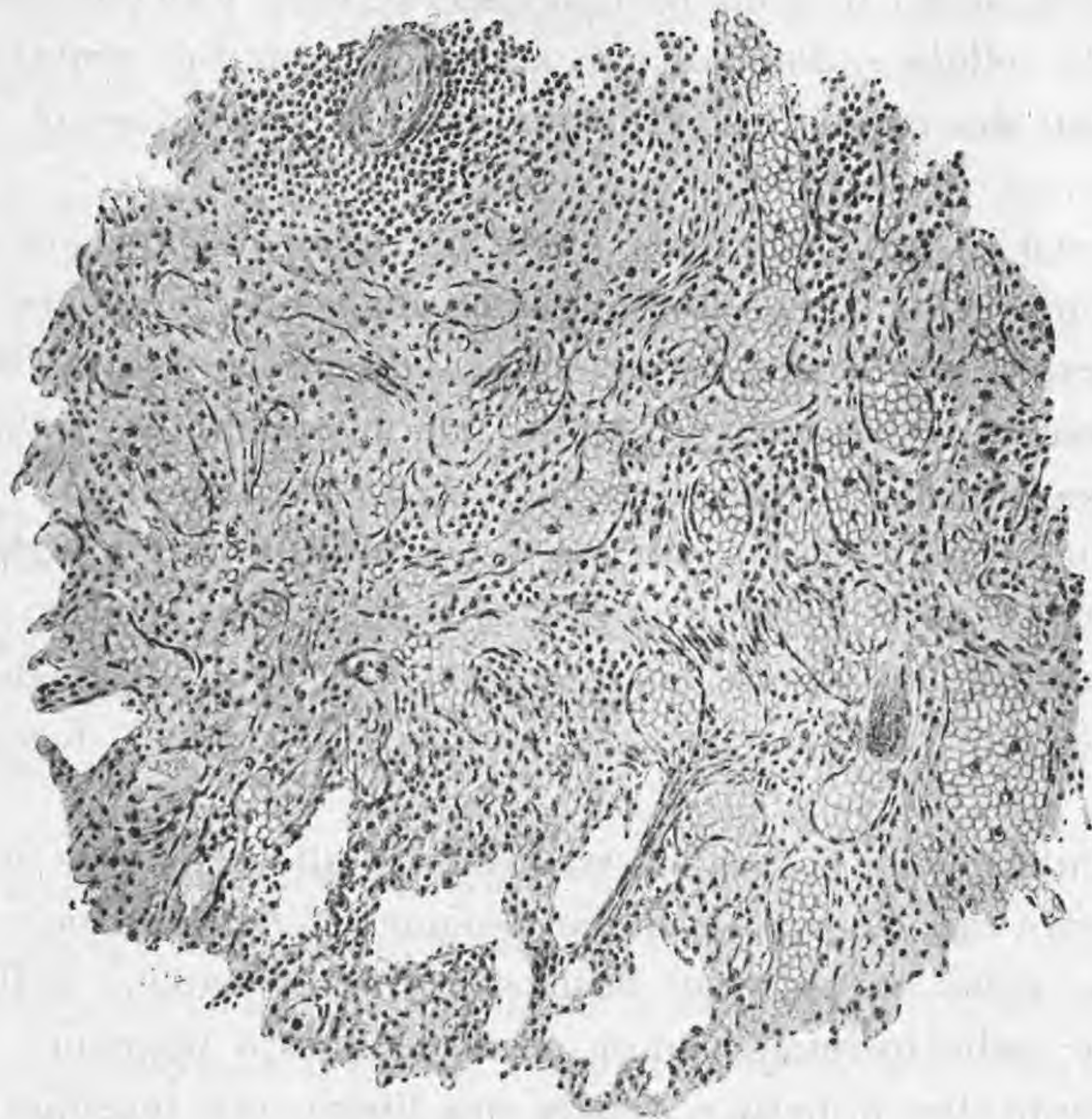



FIG. 2ª

trovato degli ingrandimenti così notevoli, come quelli che ha descritto Nikolaides; tuttavia l'ingrandimento di queste trabecole è in alcuni casi notevole.

Potei non raramente dimostrarne alcune della grandezza di 0.3-0.4 mm. e queste evidentemente erano cresciute oltre la norma. Ma in generale, poichè lo spessore delle grosse trabecole cambia già in milze normali entro ampii confini, non posso dire che nelle milze da stasi lo spessore delle trabecole sia molto notevolmente aumentato e che esso abbia una particolare importanza, specialmente se si tien conto dell'aumento di tutto l'organo.

Le fibre elastiche nelle trabecole e nella capsula conservano la proporzione che hanno nelle trabecole e nella capsula delle milze normali.

Il reticolo connettivale è solo lievemente ispessito e un po' più nei punti vicini alle trabecole. Sembra che per l'aumento di volume di tutto l'organo

aumenti proporzionalmente anche il tessuto di sostegno; ma per accurata indagine posso escludere quella forma speciale di ispessimento connettivale che Banti ha descritto col nome di *fibroadenia*.

Il fatto predominante, quello che più colpisce nelle milze da stasi è la ricchezza veramente straordinaria di sangue. Il quale, nella maggior parte dei casi era raccolto nei capillari della polpa dilatati notevolmente e con una quantità così esigua di elementi cellulari interposti, da aversi quasi l'aspetto di un tessuto angiomatoso. (Fig. 2ª).

Gli endotelî erano in gran parte conservati nella loro posizione, ma spesso i margini delle cellule endoteliali non stavano in mutuo contatto e nelle sezioni orizzontali dei capillari si vedevano spesso delle fessure più o meno ampie.

In altri casi e specialmente in quelli nei quali anche macroscopicamente si poteva supporre un contenuto sanguigno maggiore, il sangue non era più raccolto nei capillari e aveva invaso in grandissima quantità la polpa splenica, i cui elementi, che avevano subìto una notevolissima riduzione di numero, apparivano quasi dissociati nella massa sanguigna.

Le emazie stipate fino in vicinanza dei follicoli di Malpighi, senza invaderli, li circondavano a guisa di anello. Questo anello ematico rendeva particolormente distinti all'esame microscopico i follicoli Malpighiani, i quali però erano di grandezza inferiore alla normale e costituiti di scarsi elementi linfocitari.

Nelle cellule non si notavano straordinarie alterazioni, se si eccettui un leggero aumento di elementi cellulari pigmentiferi. Pigmento in forma di granulazioni e zolle rossastre o brunastre si trova anche nella polpa della milza normale; nelle iperemie venose croniche questo pigmento è un po' più abbondantemente disseminato e appare ora libero, ora racchiuso nelle cellule della polpa.

I vasi dei follicoli e i rimanenti vasi dell'organo, così arteriosi che venosi, apparivano ampii, con struttura quasi normale delle loro pareti, se se ne eccettuino le alterazioni arterio-sclerotiche dell'intima che, come si sa, hanno per le arterie della milza una certa predilezione. Qualche volta tra l'endotelio e la muscolare si trovavano delle masse ialine, le quali però, già per la loro localizzazione erano facilmente differenziabili dalle alterazioni che descrive Stilling come primo stadio dell'amiloide.

Per escludere qualunque dubbio, provai senza risultato le usate variazioni della sostanza amiloide con lo iodio e l'acido solforico e col metilvioletto. Evidentemente si trattava di processi che cadevano nel campo dell'arteriosclerosi.

Il complesso di queste mie osservazioni concorda in gran parte con quelle fatte da Billroth nel 1862, da Foà e Carbone e da Sokoloff, i quali

fecero anche delle ricerche sperimentali, i primi sulle cavie, l'ultimo sul cane.

***

Dal complesso dei fatti che siamo venuti esponendo sembra sia lecito concludere che in ogni caso il tumore di milza che si trova nei cirrotici non debba esser confuso con il tumore di milza da stasi cronica.

Se qualche volta l'aspetto macroscopico può lasciare in dubbio il giudizio, questo appar certo quando all'esame microscopico si possano accertare dei caratteri che non si riscontrano mai nelle milze da stasi.

Questi caratteri però non dànno sempre lo stesso quadro, perchè non sempre essi vanno uniti nelle stesse proporzioni, nè si presentano sempre da soli.

Come abbiamo detto, vi sono dei tumori molli di milza per cirrosi e dei tumori duri.

I primi, quando l'esame di tutto il cadavere possa escludere un tumore acuto di milza, non possono in alcun modo essere riferiti a altra cagione che alla cirrosi.

Questi casi, secondo le osservazioni raccolte, non sono tanto frequenti quanto apparirebbe dal lavoro di Oestreich, il quale pubblicò 8 esempi di cirrosi al fegato, nei quali aveva trovato costantemente un tumore molle della milza.

Negli altri casi di tumori di milza per cirrosi, escludendo l'ispessimento fibroso delle trabecole e della capsula che possono trovarsi anche in altre condizioni, sono caratteristici l'abbondanza nella polpa splenica di elementi fusati di varia grandezza e di grossi elementi endotelioidi che alcune volte sono così densi da offrire un aspetto sarcomatoso.

I follicoli Malpighiani, tranne in quei casi che mostrano alterazioni di grado più avanzato, si mostrano quasi normali; solo le arterie dei follicoli, come gli altri vasi arteriosi della polpa presentano un notevole ispessimento sclerotico dell'avventizia.

In alcuni casi sembra che le alterazioni prodotte dalla stasi si sovrappongano a quelle della cirrosi; tuttavia è raro il caso che non riesca possibile, badando alla distribuzione del sangue, allo stato dei vasi e alla natura delle cellule della polpa, di riconoscere una milza da stasi da una milza da cirrosi.

Nelle milze dei cirrotici si trova rarissimamente la dilatazione delle lacune che è propria della stasi; mentre spesso si trova diffusione di emazie tra le cellule della polpa. Ma questo fatto non è il più caratteristico di una milza da stasi.

La diffusione di emazie non è certamente l'alterazione saliente della milza dei cirrotici. Essa si può trovare anche in individui che non abbiano mai avuto le alterazioni che si ritengono la causa delle ordinarie stasi e che non furono cirrotici. È probabile che essa sia l'espressione di un fatto terminale agonico o di una stasi rapidamente sopravvenuta poco prima della morte e in rapporto solo indiretto con la cirrosi del fegato.

Anche nella milza da stasi il fatto prevalente è la dilatazione delle lacune e la diffusione delle emazie nella polpa solo un fatto terminale.

In tali milze naturalmente la diffusione delle emazie è più frequente perchè spesso la morte, negli individui con gravi disturbi di circolo, è determinata da un rapido aggravamento di questi ultimi.

* * *

Il fatto che nella cirrosi epatica si trovino alterazioni della milza diverse da quelle che si hanno nella stasi venosa, che anzi queste manchino quasi del tutto nel maggior numero dei casi di cirrosi, sembrerebbe contraddire con la natura del processo cirrotico che, raggrinzando il fegato, oblitera i rami portali intraepatici.

Però è da osservare che la stasi nei visceri addominali è stata perfino negata da alcuni autori. Cornil e Straus, ad esempio, affermano « che il tessuto fibroso dei fegati cirrotici è ricco di capillari e che le iniezioni fatte per la vena porta penetrano facilmente come allo stato normale ».

Questa opinione è certamente esagerata; tuttavia se si considera che la costruzione rigenerativa alla quale tende il fegato dei cirrotici (Kretz) interessa in modo speciale il sistema capillare e che un circolo collaterale non manca mai di svilupparsi, è da ritenere che la stasi portale sia molto inferiore a quanto comunemente si creda.

Anche l'ascite che tanto volentieri si attribuisce alla cirrosi del fegato come conseguenza della stasi è ritenuta da alcuni (Oestreich) come un fatto che rasenta il confine tra l'idrope meccanica e l'irritativa.

L'Oestreich crede anche che le alterazioni dello stomaco e dell'intestino sieno attive proliferanti e che differiscano da quelle prodotte da una reale stasi (dal noto catarro cianotico).

Il Rendu crede « che l'ascite è funzione della peritonite e che di fatto quando questa manca, la cirrosi epatica passa inavvertita e si hanno quei casi di cirrosi latente, in cui il coma epatico terminale appena desta il sospetto della grave alterazione del fegato ».

E vi sono ancora altri fatti che attestano che nella cirrosi del fegato si producono alterazioni che non possono essere tutte riferite alla stasi. Ricordiamo l'ispessimento e l'accorciamento dell'intestino che sembra, come si

esprimeva il Brigt fin dal 1827 « retratto e fissato in questo stato dall'ispessimento della membrana peritoneale, mentre il mesentere è quasi abolito ».

Su questo fatto frequentissimo hanno in seguito insistito il prof. Marchiafava e il Gratia, il Rendu, il Patella, Rosenstein e Stadelmann e Chauffard.

In una memoria pubblicata a Roma sullo stesso argomento dal dottor Bottazzi, questo fatto è illustrato con lo studio anatomo-istologico di molti casi di cirrosi sezionati dal prof. Marchiafava. In questa memoria l'A. dice che l'alterazione delle guaine linfatiche perivascolari e delle radici linfatiche strozzate dalla retrazione connettivale e dall'ectasia dei tronchi venosi, nonchè l'obliterazione delle boccuccie l'infatiche del peritoneo debbano ostacolare la circolazione linfatica nelle pareti intestinali. Anche i normali scambi tra la sierosità peritoneale e la linfa incanalata nei linfatici debbono essere ostacolati. Tali ostacoli, se non è dimostrato che possano generare un accumulo di liquido nella cavità peritoneale, certamente, quando il liquido esiste, debbono impedirne il riassorbimento; e perciò indirettamente hanno influenza sull'ascite.

Queste considerazioni, a mio parere, valgono a scemare di molto l'importanza che ordinariamente si attribuisce alla stasi prodotta dalla cirrosi. Quando poi si aggiunga che il tumore di milza per cirrosi epatica esiste anche nelle forme di cirrosi, nelle quali il volume del fegato non è diminuito; quando si consideri che il tumore di milza esiste anche nelle cirrosi di Hanot, nelle quali l'ascite è eccezionale; apparirà che l'opinione di chi sostiene la indipendenza dell'aumento di volume della milza dalla stasi portale trova incoraggiamenti anche al di fuori delle differenze anatomiche esistenti tra la milza dei cirrotici e la milza da stasi.

Riconosciute poi queste differenze, chi voglia ricordare l'importanza funzionale della milza e segnatamente i suoi rapporti col fegato, non può far a meno di tenere nel voluto conto lo stato della milza nell'interpretazione di tutto il processo della cirrosi.

Il concetto di voler imputare tutta la sindrome della cirrosi alla lesione del fegato appare troppo schematica quando si consideri che nella cirrosi epatica le alterazioni degli organi che versano il loro sangue nella vena porta non sono sicuramente riferibili alla stasi nel territorio di questa vena; e che ve ne sono alcune sulle quali la cirrosi del fegato non ha alcuna influenza nota: la trasformazione del midollo giallo delle ossa in midollo rosso, ad esempio.

Questo fatto, unito con altre considerazioni, fece recentemente sostenere al Bleichroeder l'opinione che la cirrosi epatica fosse primitivamente una malattia del sangue.

Poichè le alterazioni della milza dei cirrotici non sono le stesse della milza da stasi, è probabile che in avvenire possa essere dimostrato che la stessa causa morbigena che lede il fegato possa ledere anche la milza.

La subordinazione dello stato della milza alla lesione del fegato sarebbe così direttamente esclusa.

Riassunto schematico dei caratteri clinici e anatomici dei casi di cirrosi epatica studiati.

		Peso del fegato	Causa immediata della morte	Peso della milza	Consistenza della milza	Ascite
Caso I.	Cirrosi epatica atrofica. .	800	Cachessia. Insufficienza epatica	115	dura	+
Id. II.	Id. id. . .	1250	Ematemesi.	300	id.	+
Id. III.	Cirr. ep. atr. Tubercolosi peritoneale	1000	Tubercolosi polmonare . .	360	id.	+
Id. IV.	Cirrosi epatica atrofica. .	1100	Nefrite cronica. Uremia. Insufficienza epatica	370	molle	+
Id. V.	Cirr. ep. atr. Cancro secondario del fegato	1650	Cachessia cancerigna . . .	370	dura	+
Id. VI.	Cirrosi epatica atrofica. .	960	Cachessia.	390	durissima	+
Id. VII.	Id. id. . .	1200	Nefrite cronica. Uremia .	400	dura	—
Id. VIII.	Id. id. . .	1250	Appendicite	400	id.	—
Id. IX.	Id. id. . .	700	Coma epatico	450	id.	+
Id. X.	Id. id. . .	1350	Emorragia cerebrale . . .	480	id.	+
Id. XI.	Id id. . .	1800	Broncopolmonite	500	id.	+
Id. XII.	Id. id. . .	1500	Ematemesi.	500	id.	—
Id. XIII.	Id. id. . .	1070	Coma epatico	550	id.	+
Id. XIV.	Id. id. . .	1150	Emorragia cerebrale . . .	600	id.	+
Id. XV.	Id. id. . .	1000	Cachessia.	700	id.	+
Id. XVI.	Id. id. . .	1300	Insufficienza epatica acuta per necrosi parenchimatosa	750	molto molle	+
Id. XVII.	Id. id. . .	1700	Ematemesi	770	dura	—
Id. XVIII.	Id. id. . .	1400	Bronchite cronica. Broncopolmonite	800	id.	+
Id. XIX.	Id. id. . .	1090	Eresipela. Nefrite acuta .	900	id.	+
Id. XX.	Cancro-cirrosi	1100	Coma epatico	1060	id.	+

* * *

Alla fine di questo studio mi è grato ringraziare i professori Marchiafava e Nazari per il cortese interessamento onde hanno facilitato il mio lavoro.

BIBLIOGRAFIA.

SIEGENBECK VAN HEUKELOM. Die Ziegler Beiträge. Bd. 20, 1896.
KRETZ. Wiener klinische Wochenschrift. 1900, N. 2, *Ueber Lebercirrhose*
BRIGHT. *Reports of med. cases.* London, 1827, p. 89.
ANDRAL. *Précis d'anat. patholog.*, v. 2°, Paris.
ROKITANSKI. *Handbuch der sp. An.* Wien, 1842.
ORTH. *Lehrbuch der sp. Path. An.* 1883.

BIRCH-HIRSCHFELD. *Lehrbuch der path. An.* 1883.
STRUEMPELL. *Patolog. spec. e Terapia*, 1894, vol. 4°.
BILLROTH. *Zur norm. und path. Anat. der menschl. Milz.* Virchow's Archiv, 1862, Bd. 23, Bd. 476.
NIKOLAIDES. *Ueber die histologischen Veränderungen der Stauung-Milz.* Virchow's Archiv, 1880.
SOKOLOFF. Virchow's Archiv, 1888, Bd. 112.
CORNIL et RANVIER. *Manuel d'Histologie path.*, vol. 2°, Paris, 1884.
SIEVEKING. *Zur path. Anat. der atroph. Lebercirrhose.* Centralblatt f. allg. Path., 1894, n. 24-25.
BANTI. Lo Sperimentale, 1894.
ID. *Dell'anemia splenica*, 1882. Firenze. Editore Le Monnier.
ID. *Anatomia patologica*, vol. 1°. Soc. editrice libraria, Milano.
AZZURRINI. Sperimentale. 1902, p. 592.
JÜRGENSEN. *Lehrbuch d. sp. Path. u. Ther.*
LIEBERMEISTER. *Vorlesungen über spec. Path. u. Ther.* Bd. 5., S. 114.
SENATOR. *Ueber atroph. u. hypertroph. Lebercirrhose.* Berlin. kl. Wochenschrift, 1893, n. 51.
ZIEGLER. 3a edizione italiana, p. 90.
CHAUFFARD. *Des hépatites d'origine splénique.* La Sem. méd., 1889.
WEBER. *The cause of splenic enlarg. in cas. of hep. cirrhosis.* Edimb. med. Journ., 1877.
OESTREICH. Virchow's Archiv, Bd. 142.
GAUKLER E. Thèse de Paris, 1905.
MARCHIAFAVA E. *Atti del Congresso di Patologia tenuto in Roma nel 1905.* Sperimentale.
FISCHER B. *Zur Path. des elastisch. Gewebes der Milz.* Virch. Arch., Bd. 175.
FOA e CARBONE. Giornale dell'Accademia di medicina di Torino, n. 36, 1888.
RENDU. Semaine médicale, 1892, 218.
GRATIA. Bruxelles. *Du raccourcis. de l'int. dans la cirrhose athr. du foie.* Rif. in Sem. méd., 1890, n. 3, p. 24.
PATELLA. *Trattato di Patologia e Terapia medica*, vol. 5°, p. IX, p. 161.
ROSENSTEIN e STADELMANN. *Ueber cron. Leberentzündung.* Verandl. d. Cong. f. inn. Medizin. XI Co. zu Leipzig, 1892.
CHAUFFARD, CHARCOT, BOUCHARD. etc *Traité de méd.* Paris, 1892, t. 3°, p. 838.
BOTTAZZI. Archivio per le Scienze Mediche. Vol. XVIII, N. 4.
BLEICHROEDER. Virchows' Archiv, Bd. 177.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. inc. MAURIZIO ASCOLI

Contributo alla conoscenza del ricambio azotato nel saturnismo

per il dott. L. PRETI, assistente.

Le ricerche intese a stabilire il comportamento del ricambio azotato nell'uomo, affetto da intossicazione da piombo, sono piuttosto scarse; esse poi hanno condotto a risultati tra loro contraddittori, e cioè mentre alcune portarono alla conclusione, che la intossicazione saturnina provoca una maggiore eliminazione di azoto (Gotze) (1), (Surmont e Brunelle) (2), altre (Bucco) (3) invece giungono alla dimostrazione opposta, che il saturnismo determini una diminuzione dell'azoto urinario. Quest'ultima affermazione venne confortata da esperienze condotte sui montoni da Ellenberger ed Hofmeister (4) e sui cani da Luthje (5).

Data la deficenza di indagini e la discordanza dei reperti, credetti degno di interesse di studiare il comportamento del ricambio delle sostanze azotate su tre individui affetti da intossicazione saturnina.

Gli ammalati sono: M... P..., M... E..., M... F..., (padre, figlio e figlia). In altra occasione ne seguirà la illustrazione clinica, non priva di interesse, per ora basti accennare, che il 3 gennaio 1908, contemporaneamente ed improvvisamente furono colti da sintomi di intossicazione acuta con dolori alla regione epigastrica ed all'addome, nausea, vomito e diarrea. Cessate le manifestazioni acute, persistette debolezza generale, dolori articolari, e muscolari, e dopo qualche tempo comparve paralisi dei muscoli degli arti superiori, e più tardi paresi di quelli inferiori. Entrarono in clinica un mese dopo circa l'insorgenza dei primi sintomi, e qui sorto il sospetto di intossicazione saturnina, venne ricercato e trovato il piombo nelle urine, ed assodata l'origine.

---

(1) Verhandl. d. Würzburg Gesellschaft, 1893.
(2) Archives génér. 1894.
(3) Maly's Jahresber., 1900.
(4) Archiv. für Wiss. Tierheilkunde, 10.
(5) Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 29.

Il piano delle mie ricerche fu il seguente:

1. Stabilire il comportamento del bilancio tra N introdotto ed N eliminato.

2. Vedere come si distribuiscono le scorie nei diversi componenti azotati urinari.

I. — Comportamento del bilancio azotato.

Per stabilire il comportamento tra N introdotto ed N eliminato determinai:

a) l'N introdotto cogli alimenti;

b) l'N perduto colle feci;

c) l'N eliminato per la via renale.

La determinazione dell'N contenuto negli alimenti venne eseguita prendendo un campione di ogni sostanza, corrispondente esattamente ad un decimo della quantità fatta ingerire giornalmente all'ammalato; i diversi campioni, raccolti e mescolati in una capsula, venivano essiccati a bagno-maria e finamente triturati. Su diversi campioni della polvere risultante, essiccati a peso costante e pesata, veniva determinato l'N. Cogli opportuni calcoli fu stabilita la quantità di N introdotto giornalmente.

L'N fecale venne determinato raccogliendo le feci in una capsula, ricorrendo al solito artificio della ingestione di polveri coloranti (carbone o carminio) per stabilire quelle che dovevano essere prese in considerazione e sottoposte allo stesso trattamento seguìto per la determinazione dell'N degli alimenti.

L'N eliminato dalla via renale fu calcolato su un campione di 5 cmc. di orina delle 24 ore, raccolta dalle 6 alle 6 del giorno successivo.

Il dosaggio dell'N fu praticato seguendo il metodo Kjeldhal.

Le ricerche, condotte contemporaneamente sui tre ammalati, vennero divise in due periodi distinti: nel primo periodo agli ammalati era somministrata una dieta povera di nucleine, nel secondo periodo invece una dieta ricca di nucleine. Nell'una e nell'altra serie di ricerche si ebbe cura di far precedere al periodo di esperienza un periodo preliminare di attesa, per dar agio all'organismo di adattarsi al nuovo regime.

Gli ammalati per tutta la durata delle esperienze vennero tenuti in riposo a letto rigorosamente sorvegliati. Mai ebbero profusi sudori, nè vomito.

Nelle tavole I, II, III, sono raccolti i risultati ottenuti. La distinzione degli ammalati secondo i numeri 1, 2, 3 venne fatta tenendo conto della gravità della sindrome clinica: il n. 1 (M... F...) presentava sintomi più benigni, il 3 (M... P...) sintomi più gravi dell'intossicazione subìta.

TAVOLA I (ammalato n. 1).

Data	Dieta	N	Feci		Orina			Peso del corpo
		N — Gr.	Quantità secche — Gr.	N — Gr.	Quantità — Densità	N totale — Gr.	Media — Gr.	Kg.
12 marzo. .	Polentina. gr. 150	9.44	..	..	..	..	..	42.7
13 » . .	Burro . . » 20	»	..	..	..	..	..	..
14 » . .	Latte. . . » 1000	»	..	..	..	..	..	..
15 » . .	Zucchero . » 20	»	..	..	..	..	..	..
16 » . .	Pane . . . » 50	9.45		1.246	1050 / 1014	6.604		42.8
17 » . .	Vino . . . » 150	»		1.246	847 / 1018	5.684		..
18 » . .	Patate . . » 100	»	109.14	1.246	850 / 1018	5.632	5.703	42.7
19 » . .	Vermicelli. » 150	»		1.246	779 / 1018	5.293		..
20 » . .	..	»		1.246	963 / 1014	5.337		..
21 » . .	..	9.45		1.246	817 / 1016	5.66		42.7
22 » . .	Brodo . . gr. 200	16.20	..	..	..	..	..	42.6
23 » . .	Pane . . . » 75	»	..	..	..	..	..	..
24 » . .	Latte. . . » 1000	»	..	..	..	..	..	..
25 » . .	Caffè . . . » 50	»	..	..	..	..	..	42.7
26 » . .	Zucchero . » 20	»	..	..	..	..	..	..
27 » . .	Milza fritta » 30	16.23		1.379	900 / 1018	6.444		..
28 » . .	Tre uova	»		1.379	1015 / 1023	9.082		42.8
29 » . .	Vino . . . » 200	»		1.379	1110 / 1023	10.097		..
30 » . .	Prosciutto » 50	»	158.861	1.379	1481 / 1018	10.105	8.896	42.8
31 » . .	..	»		1.379	998 / 1023	9.276		..
1 aprile . .	..	»		1.379	933 / 1021	8.566		..
2 » . .	..	16.23		1.379	839 / 1021	8.701		43

TAVOLA II (ammalato n. 2).

Data	Dieta	N — Gr.	Feci: Quantità secche — Gr.	Feci: N — Gr.	Orina: Quantità — Densità	Orina: N totale — Gr.	Orina: Media — Gr.	Peso del corpo — Kg.
12 marzo. .	Polentina. gr. 150	9.55	..	..	..	..	..	49.8
13 » . .	Burro . . » 40	»	..	..	..	..	..	..
14 » . .	Latte. . . » 1000	»	..	..	..	..	..	..
15 » . .	Zucchero . » 20	»	..	..	..	..	..	49.8
16 » . .	Pane. . . » 150	9.552	148.74	1.757	500/1021	5.952	6.283	..
17 » . .	Vino . . . » 200	»		1.757	526/1024	6.070		49.2
18 » . .	Patate . . » 100	»		1.757	475/1023	5.975		..
19 » . .	Vermicelli. » 250	»		1.757	500/1021	5.967		49.4
20 » . .	Acqua . . » 400	»		1.757	608/1021	5.982		..
21 » . .	..	»		1.757	566/1021	6.754		..
22 » . .	Brodo . . gr. 200	16.76	..	..	..	..	..	48.8
23 » . .	Pane. . . » 75	»	..	..	..	..	..	..
24 » . .	Latte. . . » 1000	»	..	..	..	..	..	..
25 » . .	Caffè. . . » 50	»	..	..	..	..	..	..
26 » . .	Zucchero . » 20	»	..	..	..	..	..	48.7
27 » . .	Milza fritta » 30	16.761	191.433	1.862	963/1018	9.707	8.945	..
28 » . .	Tre uova	»		1.862	1043/1021	11.100		..
29 » . .	Vino . . . » 200	»		1.862	795/1021	8.103		48.4
30 » . .	Prosciutto » 50	»		1.862	826/1021	8.187		..
31 » . .	Acqua . . » 400	»		1.862	1062/1018	9.363		..
1 aprile . .	Vermicelli. » 200	»		1.862	729/1023	9.495		..
2 » . .	..	»		1.862	544/1055	6.657		48.4

TAVOLA III (ammalato n. 3).

Data	Dieta	N — Gr.	Feci: Quantità secche — Gr.	Feci: N — Gr.	Orina: Quantità — Densità	Orina: N totale — Gr.	Orina: Media — Gr.	Peso del corpo — Kg.
12 marzo. .	Polentina. gr. 150	9.55	..	..	..	..	..	58.8
13 » . .	Burro . . » 40	»	..	..	..	..	..	..
14 » . .	Latte . . » 1000	»	..	..	..	..	..	..
15 » . .	Zucchero . » 20	»	..	..	..	..	..	58.5
16 » . .	Pane . . . » 50	9.552		1.038	495 / 1025	5.156		..
17 » . .	Vino . . . » 200	»		1.038	840 / 1024	9.834		..
18 » . .	Patate . . » 100	»	109.85	1.038	990 / 1023	9.840	8.681	58.3
19 » . .	Vermicelli. » 250	»		1.038	458 / 1023	10.996		..
20 » . .	Acqua . . » 400	»		1.038	654 / 1023	6.708		..
21 » . .	..	»		1.038	967 / 1023	9.557		57.5
22 » . .	Brodo . . gr. 200	16.76	..	..	..	..	..	57.7
23 » . .	Pane . . . » 75	»	..	..	..	..	..	..
24 » . .	Latte . . » 1000	»	..	..	..	..	..	..
25 » . .	Caffè . . . » 80	»	..	..	..	..	..	57.9
26 » . .	Zucchero . » 20	»	..	..	..	..	..	..
27 » . .	Milza fritta » 30	16.761		1.371	440 / 1025	4.694		..
28 » . .	Tre uova	»		1.371	865 / 1023	10.127		57.9
29 » . .	Vino . . . » 200	»		1.371	1645 / 1023	14.181		..
30 » . .	Prosciutto » 50	»	169.265	1.371	883 / 1023	7.686	10.606	58
31 » . .	Vermicelli. » 200	»		1.371	1555 / 1021	16.666		..
1 aprile . .	Acqua . . » 400	»		1.371	780 / 1025	9.527		..
2 » . .	..	»		1.371	1143 / 1023	11.362		58.1

* * *

L'orina, allorchè gli ammalati furono messi in esperienza, non conteneva nè albumina nè elementi figurati, la quantità però si dimostrò inferiore alla norma, non sorpassando che eccezionalmente i 1000 cemc.

Considerando ogni periodo a sè vediamo, dalla osservazione delle tabelle sopra riportate, che nell'ammalata n. 1 l'introduzione giornaliera di N fu di gr. 9.455, l'N fecale di gr. 1.246 e considerando come perdita l'N fecale, si verificò un assorbimento di gr. 8.209 equivalente all'87.45 % dell'N introdotto. L'eliminazione dell'N urinario dei sei giorni fu di gr. 5.703, per cui il bilancio si manifestò sotto forma di ritenzione media giornaliera di gr. 2.506.

Nel secondo periodo della stessa ammalata l'N introdotto fu di gr. 16.23 *pro die*; quello fecale 1.379, perciò l'assorbimento rappresenta il 70.3 % della entrata. L'eliminazione dell'N urinario presentò qui oscillazioni più sentite di quelle osservate nel primo periodo, essendo gr. 6.444 la quantità minima, gr. 10.105 la quantità massima; la media dei 7 giorni fu di gr. 8.896, verificandosi quindi una ritenzione media giornaliera di gr. 5.896.

Nel primo periodo l'ammalato n. 2 introdusse gr. 9.552 di N al giorno, ne eliminò colle feci gr. 1.757, ne assorbì l'82.43 %. L'N urinario presentò lievi oscillazioni: gr. 5.95 rappresenta la minor quantità eliminata, gr. 6.75 la maggiore; la quantità media dei sei giorni fu di gr. 6.283 avendosi quindi una ritenzione giornaliera di gr. 1.512.

Nel secondo periodo l'N alimentare fu di gr. 16.76; di gr. 1.862 quello delle feci, con un assorbimento quindi equivalente all'81.38 % dell'N introdotto. L'N urinario presentò oscillazioni giornaliere ben più marcate essendo gr. 6.657 la quantità più bassa ed 11.100 la quantità più alta raggiunta, la media giornaliera fu di 8.945 con una ritenzione quindi di gr. 5.954.

Nell'ammalato n. 3 la quantità di N introdotto fu eguale a quella dell'infermo n. 2; l'N fecale fu di gr. 1.038, con un assorbimento dell'89 % di N introdotto. L'N urinario presenta oscillazioni assai più spiccate oscillando tra gr. 5.156 e 10.996. La media fu di gr. 8.681 quindi il bilancio si manifestò sotto forma di una leggera perdita di gm. 0.167 al giorno.

Nel secondo periodo la quantità dell'N introdotto fu della stessa misura del secondo periodo dell'ammalato n. 2. L'N fecale fu di gr. 1.371 con un assorbimento dell'86.29 % dell'N alimentare. L'eliminazione dell'N urinario presenta oscillazioni assai marcate essendo 4.694 la quantità minima, 16.666 la quantità massima eliminata; la media 10.60 con una ritenzione quindi giornaliera di 4.790.

Riepilogando quanto sopra ho minutamente esposto, risulta che: *fatta ec-*

cezione del primo periodo dell'ammalato n. 3, negli altri non si stabilì l'equilibrio dell'N, e che la eliminazione dell'N procedette in modo ineguale: l'irregolarità si rese più manifesta negli ammalati presentanti la sindrome clinica più grave.

In tutti e tre gl'infermi si ebbe ritenzione di N, ritenzione che fu minore in quelli maggiormente colpiti dall'intossicazione; la maggiore eliminazione seguì negli ammalati più gravi.

II. — **Distribuzione dell'N urinario.**

A completare lo studio del ricambio era necessario indagare come avvenisse la eliminazione di alcune fra le scorie azotate.

Presi in considerazione:

1° l'N non precipitabile della miscela fosfowolframica;

2° l'N dei corpi purinici;

3° l'N dell'acido urico;

4° l'N delle basi puriniche.

La determinazione dell'N non precipitabile dalla miscela fosfowolframica, e quindi riferibile all'N dell'urea, degli amido-acidi, e degli acidi grassi monoamidati, venne eseguita su 10 cmc. d'orina acidificata con H Cl diluito, ai quali venivano aggiunti 30 cmc. di una soluzione di acido fosfowolframico al 10 %. La miscela, dopo 24 ore, veniva filtratata ripetutamente, sino a che il filtrato si presentava perfettamente limpido. Su di esso venne dosato l'N.

L'N dei corpi purinici venne determinato seguendo il procedimento di Krüger e Wulff (1) su 100 cmc. di urina.

Per la determinazione dell'N urico trattai 200 cmc. di urina secondo il metodo di Salkowski Ludwig.

Per differenza tra l'N dei corpi purinici e l'N dell'acido urico venne calcolato l'N delle basi puriniche.

(1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895.

TAVOLA IV (ammalato n. 1).

Data	Periodo della dieta	N totale — Gr.	N non precipitabile dalla miscela fosfowolframica — Gr.	Acido urico — Gr.	N dei corpi purinici — Gr.	N dell'acido urico — Gr.	N delle basi puriniche — Gr.	N dell'acido urico / N delle basi puriniche — come
16 marzo . .	I	6.604	..	0.3069	0.188	0.1023	0.0857	1.1:1
17 » . .	»	5.684	..	0.2598	0.192	0.0866	0.1054	0.8:1
18 » . .	»	5.632	3.842	0.2374	0.288	0.0758	0.2128	0.3:1
19 » . .	»	5.293	4.038	0.2628	0.188	0.0876	0.1004	0.8:1
20 » . .	»	5.337	3.447	0.1494	0.164	0.0498	0.1142	0.4:1
21 » . .	»	5.666	4.345	0.2541	0.187	0.0847	0.1023	0.8:1
Media .	..	**5.703**	..	**0.2433**	**0.201**	**0.0811**	**0.1201**	**0.7:1**
27 marzo . .	II	6.444	5.016	0.1746	0.195	0.0582	0.1368	0.4:1
28 » . .	»	9.082	6.156	0.1974	0.185	0.0658	0.1192	0.5:1
29 » . .	»	10.097	8.012	0.4311	0.196	0.1437	0.0523	2.7:1
30 » . .	»	10.105	8.026	0.2760	0.224	0.0920	0.1320	0.7:1
31 » . .	»	9.276	6.735	0.3306	0.208	0.1102	0.0978	1.1:1
1 aprile . .	»	8.566	6.746	0.2781	0.420	0.0927	0.3273	0.2:1
2 » . .	»	8.701	6.528	0.3978	0.214	0.1326	0.0814	1.6:1
Media .	..	**8.896**	**6.745**	**0.2979**	**0.234**	**0.0993**	**0.1352**	**1:1**

TAVOLA V (ammalato n. 2).

Data	Periodo della dieta	N totale — Gr.	N non precipitabile dalla miscela fosfowolframica — Gr.	Acido urico — Gr.	N dei corpi purinici — Gr.	N dell'acido urico — Gr.	N delle basi puriniche — Gr.	N dell'acido urico / N delle basi puriniche — come
16 marzo . .	I	5.952	..	0.2975	0.157	0.0925	0.0645	1.4:1
17 » . .	»	6.070	..	0.2748	0.197	0.0916	0.1054	0.8:1
18 » . .	»	5.975	4.254	..	0.080	..	..	..
19 » . .	»	5.967	4.446	0.2568	0.167	0.0856	0.0814	1:1
20 » . .	»	6.982	5.394	0.2637	0.207	0.0879	0.1191	0.7:1
21 » . .	»	6.754	5.070	0.3396	0.208	0.1132	0.0948	1.1:1
Media .	..	**6.283**	..	**0.2864**	**0.169**	**0.0941**	**0.0930**	**0.8:1**
27 marzo . .	II	9.707	7.615	0.3942	0.255	0.1314	0.1236	1:1
28 » . .	»	11.100	8.726	0.4401	0.248	0.1467	0.1013	1.4:1
29 » . .	»	8.103	6.261	0.3306	0.205	0.1102	0.0948	1.1:1
30 » . .	»	8.187	6.459	0.2931	0.167	0.0977	0.0693	1.4:1
31 » . .	»	9.383	7.544	0.3363	0.199	0.1121	0.0869	1.2:1
1 aprile . .	»	9.495	6.980	0.3279	0.202	0.1093	0.0927	1.1:1
2 » . .	»	6.657	3.047	0.1920	0.097	0.0640	0.0330	1.9:1
Media .	..	**8.945**	**6.661**	**0.3306**	**0.196**	**0.1102**	**0.0859**	**1.3:1**

TAVOLA VI (ammalato n. 3).

Data	Periodo della dieta	N totale — Gr.	N non precipitabile dalla miscela fosfowolframica — Gr.	Acido urico — Gr.	N dei corpi purinici — Gr.	N dell'acido urico — Gr.	N delle basi puriniche — Gr	N dell'acido urico / N delle basi puriniche — come
16 marzo. .	I	5.156	..	0.2802	0.1501	0.0934	0.0567	1.6:1
17 » . .	»	9.834	..	0.4810	0.3278	0.1620	0.1658	0.9:1
18 » . .	»	9.840	7.102	0.5031	0.3252	0.1677	0.1575	1.0:1
19 » . .	»	10.996	..	0.2373	0.1411	0.0791	0.0620	1.2:1
20 » . .	»	6.708	5.086	0.2970	0.2056	0.0990	0.1066	0.9:1
21 » . .	»	9.557	..	0.5046	0.3389	0.1682	0.1707	0.9:1
Media .	..	**8.681**	..	**0.3846**	**0.2481**	**0.1282**	**0.1199**	**1.1:1**
27 marzo. .	II	4.694	3.447	0.2793	0.1630	0.0931	0.0699	1.3:1
28 » . .	»	10.127	7.444	0.4470	0.2720	0.1490	0.1230	1.2:1
29 » . .	»	14.181	9.218	0.5901	0.3599	0.1967	0.1632	1.2:1
30 » . .	»	7.686	6.273	0.2910	0.1822	0.0970	0.0852	1.1:1
31 » . .	»	16.666	11.942	0.6426	0.3405	0.2142	0.1263	1.6:1
1 aprile . .	»	9.527	7.486	0.3723	0.2223	0.1241	0.0992	1.1:1
2 » . .	»	11.362	8.201	0.3882	0.2840	0.1294	0.1546	1.1:1
Media .	..	**10.606**	**7.715**	**0.4299**	**0.2605**	**0.1433**	**0.1316**	**1.2:1**

Considerando partitamente i valori ottenuti, per ogni ammalato, dell'azoto non precipitabile dalla miscela fosfowolframica, di quello dei corpi purinici, dell'acido urico e delle basi puriniche, vediamo come la maggiore parte dell'N urinario è dovuta all'N non precipitabile dalla miscela fosfowolframica, il quale, come l'N totale, presenta oscillazioni marcate negli ammalati 2, 3. Infatti, trascurando per questa frazione i valori del I periodo, perchè in parte perduti, si osserva che mentre nella paziente n. 1 la quantità oscilla tra gr. 5.01 ed 8.02; tali oscillazioni diventano più ampie negli ammalati n. 2 e 3 essendo nel n. 2 di gr. 3.04 la quantità minima e di gr. 8.72 la quantità massima e nel terzo gr. 3.44 e 11.94 i limiti estremi dell'eliminazione. In quanto poi alla quantità eliminata, vediamo essere maggiore nell'ammalato 3 e minore negli altri due essendo di gr. 6.74 e 6.66 la media rispettiva degli infermi n. 1 e 2, e gr. 7.71 quella del paziente n. 3.

La eliminazione dell'N dei corpi purinici avviene in modo irregolare e questa irregolarità è più evidente nel II periodo di ogni ammalato. Anche qui analogamente a quanto si è verificato per l'N non precipitabile della miscela fosfowolframica, la maggiore eliminazione fu osservata nell'infermo num. 3.

L'irregolarità di eliminazione e la maggiore quantità a carico del n. 3 si osservano anche per quanto riguarda l'acido urico. L'emissione giornaliera di esso va da un minimum di gr. 0.1494 ad un massimo di gr. 0.3069 nel I periodo del n. 1, e da gr. 0.1746 a gr. 0.3978 nel II periodo; da gr. 0.2568 a gr. 0.3396 e da gr. 0.192 a gr. 0.3942 rispettivamente nel I e nel II periodo del paziente n. 2; nel terzo l'oscillazione è ancora più sentita essendo le quantità minime rappresentate dai valori gr. 0.2373 e 0.2910 e le massime gr. 0.5046 e gr. 0.6426 dei due periodi.

I valori medî per ogni periodo e per ogni ammalato sono:

N. 1	I periodo gr. 0.2433	II periodo gr. 0.2979
N. 2	I Id. » 0.2823	II Id. » 0.3306
N. 3	I Id. » 0.3846	II Id. » 0.4299

Da essi si rileva, che ogni ammalato ha eliminato maggior quantità di acido urico nel secondo periodo, ed anche che la eliminazione maggiore ebbe luogo nel n. 3, e la minore nel n. 1.

Come si vede questi valori giornalieri medî sono molto bassi, essi non solo sono di molto inferiori alla media di gr. 0.7, che l'Hammarsten considera normale per un organismo sano, ma le massime quantità eliminate da ciascun paziente non toccano nemmeno tale media.

I valori ottenuti per le basi puriniche, contrariamente a quanto si è verificato per l'acido urico, sono molto elevati. La media dei valori di ogni periodo fu di gr. 0.12 e di gr. 0.13 rispettivamente nel I e II periodo del n. 1; di gr. 0.09 e di gr. 0.08 nel n. 2; di gr. 0.11 e di gr. 0.13 nel n. 3;

questi valori sono quindi di gran lunga superiori a quelli di gr. 0.048 che Krüger e Wulff (1) ottennero, usando lo stesso metodo, su persona sana. Anche per questa frazione si osserva una eliminazione irregolare.

Data una diminuzione di acido urico assai rilevante, ed un aumento considerevole delle basi, è naturale che il rapporto tra le due frazioni risulti molto elevato rispetto a quello osservato da Krüger e Wulff. Questi autori rappresentando con 1 il valore delle basi avevano un rapporto tra N dell'acido urico e quello delle basi espresso da 3.82:1 ; mentre dalle cifre da me ottenute, il rapporto viene ad essere rappresentato da 0.7 : 1 nel I periodo dell'ammalato n. 1; e da 1: 1 nel II periodo dello stesso ammalato; da 0.8: 1 e da 1.3 : 1 nel I e II periodo del n. 2; da 1 : 1 e da 1.2 : 1 nel I periodo e nel II del n. 3.

Da quanto sono venuto esponendo, per ciò che riguarda l'eliminazione di alcune scorie azotate nei tre soggetti colpiti da intossicazione saturnina, mi credo autorizzato alle seguenti conclusioni:

1. *L'eliminazione dell'N non precipitabile della miscela fosfowolframica, dell'N dell'acido urico, dei corpi purinici e delle basi puriniche ebbe luogo in modo irregolare e tale irregolarità si presentò più manifesta nell'ammalato più grave.*

2. *Per l'N riferibile ad ognuna delle 4 frazioni la eliminazione relativamente maggiore seguì nell'ammalato, nel quale i sintomi di intossicazione furono più seri.*

3. *La quantità assoluta di acido urico fu in tutti assai inferiore alla norma.*

4. *La quantità assoluta dell'N delle basi puriniche fu in tutti assai superiore a quella che si riscontra normalmente in individui sani.*

* * *

Ora alcune osservazioni sui risultati ottenuti. Come ebbi a dire al principio di questa nota, al momento delle ricerche e durante esse, mai si ebbe a constatare nell'orina un dato di fatto, che potesse senz'altro far ammettere l'esistenza in atto di una alterazione renale palese.

Il modo irregolare con cui avveniva la emissione dell'orina, la scarsa quantità, l'irregolare eliminazione sia dell'N totale, che delle diverse scorie ricercate, la forte ritenzione del primo, sono un complesso di fattori, il cui insieme induce a far pensare che, malgrado l'assenza dell'albumina e di elementi figurati nell'urina, esistesse se non una forma vera e propria di nefrite, per lo meno una lesione funzionale latente.

Ciò nullameno, malgrado il sospetto di alterazioni renali, viene fatto di pensare, che queste non siano nè esclusivamente nè forse in maniera dominante la causa delle turbe del ricambio riscontrate.

(1) Già citati.

Che le alterazioni renali non siano esclusivamente la causa di tali turbe lo dimostra il modo in cui è avvenuta la ritenzione dell'azoto, in quantochè osserviamo, che la sua maggiore ritenzione è avvenuta nell'ammalato, in cui si ha forte ragione per ammettere un minor interessamento morboso del rene.

D'altra parte poi le lesioni renali non potevano qui influenzare sostanzialmente l'eliminazione, dato lo stato funzionale abbastanza buono del rene, reagendo esso prontamente ed adeguatamente alla maggiore introduzione di azoto albuminoideo e nucleinico con una maggiore eliminazione di azoto.

Quindi il turbato ricambio, oltre che dalla lesione renale, deve, con ogni probabilità, dipendere da un altro fattore, ed in questo caso, non si può pensare ad altro che al piombo, il quale, come risulta da esperienze precedenti, esercita verso i fermenti intracellulari un'azione ritardatrice od acceleratrice a seconda della quantità presente durante la reazione (1).

Pur non essendo autorizzato a trasportare senz'altro osservazioni fatte *in vitro* e riflettenti un processo così complesso, quale è l'autolisi, all'organismo vivente, ed all'umano in particolare, tuttavia credo, che si possa pensare ad un'azione del piombo anche *in vivo*, ricordando la ipotesi di Salkowski (2) (emessa un trentennio fa e confortata da recenti mie ricerche) (3), che l'autolisi debba essere, con ogni probabilità, un fenomeno svolgentesi anche durante la vita, e che la scomposizione delle sostanze albuminoidee negli organi *in vivo* venga effettuata dai fermenti intracellulari.

Ciò induce a far ritenere assai verosimile, che il piombo sia capace di influire sul ricambio, accelerando o ritardando il metabolismo cellulare a seconda della quantità di esso presente nell'organismo durante l'esperienza. Stando così le cose, forse si potrebbe nella diversa quantità del metallo immagazzinato nell'organismo ricercare la causa dei reperti contradditorî ottenuti nello studio del ricambio nel saturnismo. Al piombo ancora devesi con ogni probabilità riferire la diminuzione di acido urico e l'aumento delle basi, non per l'eventuale sua azione sul rene, poichè la vecchia idea di Kolisch (4) (aumento delle basi puriniche e diminuzione dell'acido urico nelle forme morbose del rene) dopo i lavori di Frerichs (5), Zülzer (6), Zagari (7) ed altri, ormai è tramontata. ma per un'influenza, che esso piombo ha potuto esercitare sui fermenti, che presiedono alla formazione di dette sostanze.

---

(1) Compt. Rend. de la Société de Biologie, 1908.
(2) Virchow's Arch., Bd. LVIII.
(3) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. LII.
(4) Wiener klin. Woch., 1895.
(5) Ann. d. Chemie und Pharm., Bd. LXV.
(6) Berlin klin. Wochenschr., 1896.
(7) *La genesi dell'acido urico e la gotta.* Napoli.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA.
Diretto dal prof. R. FELETTI

La resistenza dei globuli rossi nella febbre di Malta

per il dott. A. TOMASELLI, assistente.

Quasi contemporaneamente due illustri fisiologi: l'Hamburger ed il Mosso, proposero di misurare la resistenza dei corpuscoli rossi alle soluzioni ipotoniche di cloruro di sodio.

Però mentre le prime pubblicazioni dell'Hamburger (1) miravano allo studio delle leggi della plasmolisi nel campo delle cellule animali scegliendo come tali le emazie perchè elementi facilmenti isolabili; il Mosso (2) invece si serviva del metodo per « cercare il titolo della soluzione nella quale si dissolve il più gran numero di globuli rossi » e con ciò determinare una speciale condizione di essi. Nel 1893 il Viola (3) distinse nettamente la resistenza studiata da Hamburger che definì *minima* da quella studiata da Mosso chiamò *media*. A queste due varietà egli ne aggiunse una terza che chiamò *massima*.

Per compiere tale triplice ricerca il Viola adopera il seguente metodo, il quale comprende quelli di Hamburger e di Mosso, che perciò tralascio di descrivere.

Egli fa uso di 25 soluzioni cloro-sodiche titolate in modo che la prima contenga il 0.16 % di Na Cl; l'ultima il 0.64 %. Le intermedie devono differenziarsi tra loro di 0.02 %. Di ciascuna di esse si versano 10 cmc. in un tubetto: cosicchè si hanno 25 tubi contenenti delle soluzioni di differente ma determinata concentrazione. Si aspirano asetticamente da una vena 3-4 cmc. di sangue e se ne versano 2 goccie per ogni tubetto; si mescola bene la soluzione col sangue e si osserva *subito* qual'è la prima provetta contenente una soluzione notevolmente torbida (R_2). Dopo tre ore si nota la provetta dove il sangue si è depositato al fondo, lasciando la soluzione soprastante quasi incolora (R_3) e quella tra le più ipotoniche in cui esistono al fondo dei globuli rossi in numero tale che possano vedersene 3, 5 ben conservati nello spazio del campo visivo del microscopio (R_1). Si notano infine le provette di passaggio tra R_1 ed R_2 (p e P).

Altri ricercatori con metodo diverso si sono occupati dell'argomento.

Von Janowski ed Jakvschewky (4) dopo aver mescolato in una pipetta dell'apparecchio Thoma-Zeiss una quantità determinata di sangue (fino al segno 0.5) con una soluzione di cloruro di sodio al 0.4 % (fino al segno 101) notano la quantità di globuli rossi che hanno perduta l'emoglobina dopo 10 minuti.

Landois (5) mescola in parti eguali il sangue con una soluzione di cloruro di sodio al 3 % e vi aggiunge tanta acqua distillata finchè all'esame microscopico tutti i globuli rossi si sono disciolti.

Il metodo generalmente adoperato in in Italia è quello di Viola.

Nel presente lavoro fu mio intendimento ricercare quale fosse la resistenza dei corpuscoli rossi alle soluzioni ipotoniche di cloruro di sodio in alcuni ammalati di febbre di Malta. Sono stato indotto a tale ricerca dal desiderio di vedere se esistesse eventualmente un rapporto tra resistenza dei globuli rossi e gravità della malattia, tale da potere permettere un giudizio prognostico.

Questo studio si può dire non sia stato ancora fatto; esiste solo qualche osservazione del dott. Spagnolio (6). Egli ha misurato la resistenza dei globuli rossi in quattro casi febbre di Malta; essi possono ridursi a tre poichè in uno degli ammalati lungo il decorso della malattia, si verificarono una bronco-polmonite dapprima alla base sinistra poi a destra, insieme con fatti di irritazione renale: affezioni queste che possono modificare per sè la resistenza corpuscolare. Riporto i risultati ottenuti in questi tre casi dallo Spagnolio tenendo conto anche di altri fattori da lui esaminati: sesso, età, numero di eritrociti, di leucociti, percentuale di emoglobina.

Numero	Età — anni	Sesso	Giorni di malattia	R_1	R_2	R_3	Globuli rossi	Emoglobina	Globuli bianchi	Esame batteriologico del sangue
1	27	f.	?	26	36	44	4,450,000	10.7	5,860	negativo
2	34	f.	?	28	38	46	5,075,000	14	5,000	positivo
3	27	m.	?	34	40	48	4,675,000	10.5	?	negativo

Da queste ricerche sembra che si abbia un aumento della resistenza massima; le altre due resistenze hanno presentato in qualche caso un leggiero spostamento dei loro valori verso la massima, in altri hanno oscillato attorno alla cifra normale. L'autore ad ogni modo stimò prudente non pronunciarsi; rilevò solo come i risultati da lui ottenuti sembrava che coincidessero con quelli riscontrati dal Molon nei polmonitici, dal Viola nelle cachessie neoplastiche.

Nei casi da me studiati ho curato che nessuna malattia esistesse oltre la febbre di Malta. Il metodo da me adoperato è quello di Viola modificato da Cutore (7); ho fatto uso cioè di provette di 1 cm. di diametro dentro le quali mettevo 1 cmc. di soluzione salina con la quale mescolavo una quantità di sangue capace di entrare in un capillare del contaglobuli Thoma-Zeiss. Il sangue l'ho tolto mediante puntura da un polpastrello, avendo cura di raccoglierlo appena uscito. Il metodo così ridotto richiede l'uso di una piccola quantità di sangue, esattamente misurabile e nelle identiche condizioni di coagulabilità rispetto alle diverse provette.

Seguendo invece fedelmente il metodo di Viola occorre aspirare il sangue da una vena, estrarre l'ago dalla vena, distaccarlo dalla siringa, e lasciare cadere dentro ciascuno dei 25 tubetti due goccie di sangue non ancora coagulato. Ora considerando che la coagulazione talvolta incomincia dopo pochi secondi dalla fuoriuscita del sangue dai vasi, appare difficile impedire una *parziale* coagulazione specialmente del sangue che si versa nelle ultime provette. Ciò sembra anche più degno di nota se si tien conto che in ciascun tubetto è necessario mettere un numero di goccie *rigorosamente* eguale; misura che richiede la perdita di qualche tempo. Poichè se varia la quantità di sangue rimanendo eguale la quantità di soluzione salina, ho rilevato che ne segue uno *spostamento* di valori.

Precisata così la tecnica da me seguita, aggiungo come contemporaneamente alla triplice resistenza globulare ho anche tenuto conto della quantità di emoglobina (metodo Gowers-Sahli), dei globuli rossi, dei globuli bianchi (metodo Thoma-Zeiss), del valore globulare, della temperatura, della durata della malattia, della sua gravità, dell'esito. Inoltre ho preso in considerazione l'età ed il sesso degli ammalati. In alcuni casi ho ripetuto diverse volte la ricerca.

Nella seguente tavola espongo i risultati ottenuti in nove ammalati.

Numero progressivo	Età — anni	Sesso	Giorni di malattia	Temperatura	Resistenza massima	Resistenza media	Resistenza minima	Globuli rossi	Globuli bianchi	Emoglobina	Valore globulare
1	49	f.	60	38	0.30	0.38	0.50	3,200,000	5,700	70	1.07
»	»	»	65	39.1	0.28	0.34	0.50	—	—	—	—
2	41	m.	20	38	0.32	0.36	0.50	5,740,000	5,000	90	0.78
»	»	»	22	39.5	0.26	0.30	0.54	—	—	—	—
»	»	»	24	39	0.26	0.30	0.54	—	—	—	—
3	26	m.	25	37.5	0.38	0.46	0.52	4,248,000	7,000	80	0.94
»	»	»	30	38.8	0.30	0.38	0.46	—	—	—	—
4	20	m.	45	37.5	0.34	0.44	0.48	3,460,000	5,100	65	0.92
5	20	m.	33	37.4	0.36	0.44	0.46	3,800,000	4,700	70	0.93
»	»	»	40	36.2	0.36	0.44	0.48	—	—	—	—
6	18	m.	51	37.2	0.34	0.44	0.48	3,800,000	6,200	68	0.93
7	43	m.	30	37	0.32	0.40	0.44	2,860,000	5,200	65	1.14
»	»	»	38	36.1	0.32	0.40	0.42	—	—	—	—
»	»	»	40	36.3	0.32	0.40	0.42	—	—	—	—
8	13	m.	20	36.6	0.34	0.44	0.50	5,180,000	4,200	85	0.85
9	48	m.	30	36.5	0.32	0.38	0.48	4,960,000	3,400	65	0.65

Dall'esame dei risultati ottenuti si rileva che negli ammalati a temperatura più elevata si ebbe una resistenza globulare maggiore che in quelli a temperatura quasi normale o già da qualche giorno apiretici. Avendo esaminato in qualche caso la resistenza dei corpuscoli rossi dello stesso individuo a temperature differenti notai che essa si elevava con l'aumentare della febbre. Nei primi due casi poi che per la loro sintomatologia clinica e per la loro gravità si differenziano notevolmente dagli altri, col peggioramento dei sintomi si ebbe un innalzamento della resistenza; nell'ultimo ammalato, in cui la malattia fu seguita da morte, nei due giorni precedenti l'agonia la temperatura presentò delle larghissime remittenze mattutine, delle notevoli recrudescenze serotine. Durante questo periodo si ebbe una elevazione costante della resistenza massima e media; un notevole abbassamento della minima. Se si fa un confronto tra i risultati ottenuti da me e quelli del dott. Spagnolio si nota una certa concordanza per il fatto che entrambi osservammo un aumento della resistenza massima; tenendo altresì conto del fatto da me rilevato, che tale aumento è maggiore e costante nei casi più gravi, esso potrebbe servire come un fattore interessante nel giudizio prognostico.

L'aumento della resistenza nei periodi agonici è già stato notato da qualche tempo; ha osservato anzi Obici (8) come esso in alcuni casi abbia valore di cattivissimo prognostico e lo ha spiegato ammettendo un inquinamento del sangue. A me basta per il momento l'aver constatato tale fenomeno anche in casi gravi di febbre di Malta. Riguardo al suo significato credo che sia difficile poterlo defi-

nire con sicurezza, poichè, come bene osserva il Grawitz, in simili circostanze oltre ai cambiamenti di concentrazione cloro-sodica (resistenza osmotica) altri fattori vi sono che fanno sentire la loro influenza sui corpuscoli rossi (resistenza vitale).

Rispetto ai rapporti eventualmente esistenti tra la durata della malattia, la ricchezza di emoglobina, il numero degli elementi figurati del sangue con la resistenza globulare non pare vi sia alcuna apprezzabile corrispondenza.

All'egregio prof. Feletti, che mi è stato largo di consigli, vadano i sensi della mia gratitudine.

Catania, 25 maggio 1909.

BIBLIOGRAFIA.

(1) HAMBURGER. Proc. verb. d. Kön. Ak. v. Wetensch., Dec. 1883.
(2) MOSSO. Atti dell'Accademia dei Lincei, 1887.
(3) VIOLA. *Alcune note intorno all'isotonia dei corpuscoli rossi dell'uomo in condizioni fisiologiche e patologiche*. Gazzetta degli ospedali, n. 12, 1894.
(4) VON JANOWSKI e JAKÜSCHEWKY. Russ. med. Rundschau, 1904.
(5) GRAWITZ. Klinische Pathologie des Blutes. P. 59, Leipzig, 1906.
(6) SPAGNOLIO. *La febbre di Malta a Messina*. Rif. medica. n. 48, 1907.
(7) CUTORE. *Azione della chinina sull'isotonia e numero dei corpuscoli rossi del sangue specialmente nei malarici*. Policlinico, 1896, p. III.
(8) OBICI. *Sulla resistenza dei globuli rossi negli stati agonici*. Rivista critica di clinica medica. Anno III, n. 9 e 10; 1, 8 marzo 1902

V.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal Prof. GUIDO BACCELLI.

SEZIONE MALATTIE DELLA NUTRIZIONE - PROF. VITTORIO ASCOLI

Sul comportamento del gruppo azotato e del ferro in due casi di anchilostomiasi

per il dott. FRANCESCO PETRARCA, aiuto.

La speranza che l'esame dei prodotti del ricambio completo — introiti ed esiti — analizzati direttamente potesse darci qualche lume intorno all'anormalità dei processi nutritivi nell'anchilostomiasi, così da poter risalire alla patogenesi dell'anemia consecutiva, mi spinse, nell'ottobre del 1907, a studiare il ricambio del gruppo azotato e del ferro, in due malati d'anchilostoma, ricoverati nel Padiglione VI del Policlinico.

OSSERVAZIONE I. — C... A..., di anni 12 contadino. La madre dell'infermo morì un anno fa d'infezione puerperale; il padre ed altri cinque fratelli hanno avuto spesso delle febbri al Brasile; sono tutti di colorito cachettico. L'infermo, nato a termine, ebbe allattamento mercenario, a tre anni fu malato per forti febbri, ne residuò una difficoltà nel parlare che dura tutt'ora: all'età di sette anni andò nel Brasile. Dopo un paio d'anni cominciò a soffrire di febbri intermittenti a tipo irregolare che durarono lungo tempo. Le sue forze s'indebolirono ed acquistò un colorito terreo. Dietro una cura di ferro migliorò, ma per poco tempo: cinque mesi or sono ritornò in Italia e parve ne avesse trovato un miglioramento. Ma da circa un mese tornate le febbri e la debolezza, ricoverò all'ospedale.

Esame obbiettivo. — Ragazzo di statura normale, di costruzione scheletrica regolare, masse muscolari deboli, pannicolo adiposo discreto, pallore intenso della cute e delle mucose visibili. Polmoni sani. Cuore debordante a destra di circa un dito, limite superiore sinistro alla terza costola sulla parasternale, punta al quinto spazio un po' all'esterno della emiclaveare, toni valvolari netti, rumore sistolico udibile alla punta a sul focolaio della polmonare. Fegato palpabile duro. Milza palpabile all'arcata costale nelle profonde ispirazioni. Addome: presenza di scarsa quantità di liquido in cavità.

Esame del sangue. — 1° ottobre: Globuli rossi 3,800,000; Em. 40 % = Vg. 0.51; Globuli bianchi 8,200; Pol. neutr. 65 %; Pol. eosin. 6 %; Forme di passaggio 4 %; Linfociti 25 %; l'esame microscopico delle feci, fece rilevare abbondanti uova d'anchilostoma.

OSSERVAZIONE II. — C... D. . ., di anni 14 fratello di A. La storia è conforme a quella del fratello, solo è d'aggiungere che da bambino ebbe il vaiuolo e durante l'infanzia rimase quasi sempre malato.

Esame obbiettivo. — Polmoni: nulla. Cuore: rumori anemici. Fegato: palpabile sotto l'arcata. Milza: palpabile nelle profonde ispirazioni. Tinta terrea.

Esame del sangue. — Globuli rossi 3,500,000; Emoglobina 42 %; Valore globulare 0.60; Globuli bianchi 7,200; Pol. neutr. 70 %; Pol. eosin. 7 %; Forme di passaggio 3 %; Linfociti 20 %. L'esame microscopico delle feci, fece rilevare abbondanti uova d'anchilostoma.

Metodi di ricerca. — Gli ammalati furono posti a dieta costante ed in quantità più che sufficiente per gli scambi organici, otto giorni prima di cominciare le ricerche. Per il cibo i vari componenti furono dosati su porzioni di quelli, seccate a bagno-maria, triturate e mescolate intimamente. Così per le feci, fu valutato l'N col metodo Kyeldhal, Wilfarth, Argutinski, metodo usato anche per le urine. In queste poi fu determinata l'urea dopo trattamento coll'acido fosfowolframico, frazionando così l'N urinario e dosando successivamente: 1° l'N totale; 2° l'N ureico; 3° l'N degli amido-acidi; 4° l'N. precipitabile e l'N. non precipitabile, con la miscela suddetta. Fu adoperato per lo zolfo totale il metodo n. 2 Reale: per l'acido solforico totale e per il combinato il metodo Salkowski: lo zolfo neutro l'ottenni per differenza tra lo zolfo totale e l'acido solforico totale. Dosai il ferro nelle feci e nelle urine volumetricamente dopo averle disseccate ed incenerite. Con ogni scrupolo disposi il tutto perchè nelle lunghe operazioni particelle estranee di ossido di ferro non cadessero nei recipienti e ripresi parecchie volte con acqua bollente la massa carbonosa che si forma nell'incinerazione delle urine, perchè la presenza dei cloruri e dei fosfati impedisce una sollecita calcinazione. Necessariamente l'azione prolungata del calore, a causa della grande quantità di sostanza secca, fa passare una parte del ferro allo stato d'insolubilità. Io trattai tutte le ceneri con acido solforico a caldo per essere certo che tutto il ferro divenisse solubile e non isfuggisse alla determinazione.

Eseguite le soluzioni ridussi per mezzo di zinco tutto il sale ferrico in ferroso in modo di poter farne il dosamento con soluzione titolata di permanganato.

Per la ricerca del ferro nel sangue ne estrassi 50 cmc. dal braccio e li pesai esattamente. Essicato il sangue a bagno-maria ne feci la combustione a fuoco diretto calcinando moderatamente, ed aggiungendo a goccie acido nitrico fumante. Le ceneri ottenute furono sciolte in dato volume d'acqua e poi trattate con ammoniaca in eccesso. Dopo 24 ore filtrai. Il filtro tarato e l'idrato ferrico fu incenerito in crogiuolo di platino, ottenendo sesquiossido di ferro. Del peso di questo calcolai il ferro cercato.

Peso { prima delle ricerche kg. 29.800.
Peso { dopo cinque giorni » 29.930

Riassunto

Ricambio materi

Entrata					Uscita urine								
Dieta	Giorni	Calorie per kg. — media	N	Ferro — gr.	Giorni	Quantità	Peso specifico	Reazione	N totale in gr.	N p. p.	N ureico	N ami aci
	1	60	..	0.014	1	1,300	1,020	acida	12.76	2.64 23 %	9.20 71 %	0. 60
Latte, Pasta	2	..	..	..	2	1,320	1,016	»	13,97	2.93 21 %	10.48 75 %	0. 40
Carne, Burro	3	..	..	..	3	1,690	1,012	»	14,27	2.14 15 %	10.99 77 %	1. 80
Marsala, Zuccaro	4	62	13.40	0.016	4	1,200	1,011	»	11.90	2.26 18 %	8.81 74 %	0. 80
	5	..	..	..	5	1,620	1,016	»	14,63	2.34 16 %	11.55 79 %	0. 50

Bilancio to

Giorni	N assorbiti	N urinario	Differenza	Bilan
1	10.90	12.76	— 1.86	
2	11.33	13.97	— 2.64	
3	11.46	14.27	— 2.81	— 10
4	11.25	11.90	— 0.65	
5	12.01	14.63	— 2.62	

ricerche.

Antonio C.....

			Uscita feci				Solfo urinario					
Alcaptunuria	Urobilina	Ferro — gr.	Giorni	Quantità secca	N	Feci	Giorni	Solfo totale	Solfo preformato	Solfo combinato	H^2SO^4 totale	Solfo neutro
Ben rivelabile nei primi tre giorni	Reazione due giorni accentuata, tre giorni debole ma evidente	..	1	46.75	2	..	1	2.13	0.80	0.48	1.28	0.85
		0.0073	2	37.40	1.57	0.092	2	2.37	1.18	0.42	1.60	0.77
		p.d.	3	25.46	1.44	p.d.	3	3.01	1.38	0.60	1.98	1
		0.00146	4	35.80	2.156	0.0184	4	1.45	0.48	0.45	0.93	0.52
		..	5	29	1.39	..	5	2.41	0.89	0.64	1.53	0.88

cinque giorni.

Ferro entrata — gr.	Ferro uscita — gr.	Bilancio
0.042	F. urine 0.0073	Ferro — 0.0253
0.032	» feci 0.092	
otale **0.074**	Totale **0.0993**	

Sangue: ferro gr. 0.036 %.

Peso { prima del ricambio kg. 36.900.
dopo cinque giorni » 36.790. }

Ricambio material

Entrata					Uscita urine							
Dieta	Giorni	Calorie per kg. — media	N	Ferro — gr.	Giorni	Quantità	Peso specifico	Reazione	N totale in gr.	N p. p.	N ureico	N amido acido
Latte Pasta Carne Burro Marsala Zuccaro	1	..	12.90	0.014	1	1,300	1,018	acida	12.74	1.28 10 %	10.57 83 %	0.89 7 %
	2	49	..	..	2	1,200	1,019	»	10.92	1.31 12 %	8.74 80 %	0.87 8 %
	3	..	..	..	3	1,350	1,017	»	11.99	1.19 10 %	9.96 83 %	0.84 7 %
	4	51	13.40	0.016	4	1,400	1,015	»	12.74	1.40 11 %	10.32 81 %	1.02 8 %
	5	..	..	..	5	1,570	1,016	»	13.188	0.92 7 %	11.20 85 %	1.06 8 %

Bilancio total

Giorni	N assorbiti	N urinario	Differenza	Bilancio
1	11.52	12.74	— 1.22	
2	10.38	10.92	— 0.54	
3	11.01	11.99	— 0.98	— 5.57
4	11.55	12.74	— 1.19	
5	11.54	13.188	— 1.64	

Domenico C...

			Uscita feci				Solfo urinario					
dacano	Urobilina	Ferro — gr.	Giorni	Quantità secca	N	Feci	Giorni	Solfo totale	Solfo preformato	Solfo combinato	H^2SO^4 totale	Solfo neutro
Abbondante solo in qualche giorno	Reazione negativa in due giorni	..	1	23	1.38	..	1	2.08	1.10	0.25	1.35	0.73
		0.006	2	49	2.52	0.085	2	1.80	0.87	0.38	1.25	0.55
		p. d.	3	45	1.89	p. d.	3	1.31	0.60	0.33	0.93	0.38
		0.0012	4	33	1.85	0.017	4	2.10	0.75	0.47	1.28	0.82
		..	5	37	1.86	..	5	1.98	1.23	0.28	1.51	0.47

i cinque giorni.

Ferro entrata — gr.	Ferro uscita — gr.	Bilancio
0 014	F. urine 0.006	
0.014		— 0.017
0.014	» feci 0.085	
0.016		
0.016		
Totale **0.074**	Totale **0.091**	

Sangue: Ferro gr. 0 042 %

Il bilancio totale del C... A... ci diede: perdita di N in gm. 10.50, di ferro gm. 0.0253, con aumento di gm. 130 nel peso del corpo. Nelle urine fuvvi leggera diminuzione dell'N ureico ed elevazione dell'N precipitabile. Il ferro urinario fu di mmg. 1.46, la cifra dei solfati eterei e dello zolfo neutro fu molto alta rispetto al uormale, evidentissima sempre la reazione dell'urobilina e dell'indacano. Alcaptonuria. Il ferro nel sangue scese alla cifra di gm. 0.036 %. Il bilancio totale del C... D.., diede: *deficit* di N in gm. 5.50, di ferro in gm. 0.017, con aumento di peso del corpo di gm. 110. Nelle urine le varie frazioni dell'N furono in rapporto quasi normale. Il ferro urinario fu di mmgm. 1.2 al giorno. L'indacano fu in discreta quantità; l'urobilina in due giorni non fu rilevata, L'N nelle feci ebbe un leggero aumento. Così pure lo zolfo neutro e quello combinato superarono di poco le cifre normali. Nel sangue il ferro scese a gm. 0.042 %.

Ricambio dell'azoto. — Le ricerche eseguite finora sul ricambio nell'anchilostomiasi in rapporto al bilancio dell'azoto hanno dato risultati variabili.

Il Micheli, il Battistini, lo Schupfer e De Rossi, il Vannini in un caso, ebbero ritenzione; il Vannini suddetto in tre casi ed il Bolhand in due casi riscontrarono perdita di azoto. I primi spiegarono la ritenzione ora con l'insufficiente alimento prima delle ricerche, ora coll'abituarsi dei malati alla presenza dei parassiti, o con periodi di sosta o di vero miglioramento della malattia: i secondi sono d'accordo nell'attribuire la perdita di N a sostanze tossiche elaborate dall'anchilostoma.

Il ricambio dei nostri malati diede un discreto *deficit* dell'N. Essi non si trovarono certamente in condizione di deperimento o d'insufficiente alimentazione prima delle esperienze, perchè, da 5 mesi degenti all'ospedale, ricevevano cibo abbondante, e già 8 giorni prima erano stati messi alla dieta stabilita per il periodo di ricerca. In tale dieta le calorie furono di 60, e 51, e la quantità di albumina fu stabilita in gm. 2.50 per l'uno, in gm. 1.90 per l'altro, per chilo del peso del corpo in riposo; mentre la cifra media del Voit è di gm. 1.50, e gm. 0.50 è il limite minimo d'albumina ammesso recentemente dai biologi. La perdita di N verificatasi nelle feci non potè avere nessuna influenza, essendosi di poco elevata sulla normale: essa fu del 12-14 per cento invece dell'8-10 per cento della dieta mista. Tale leggero aumento è facilmente spiegato dall'irritazione prodotta sulla parete intestinale e dalla massa fecale accresciuta in rapporto alla quantità del cibo, e dalla irritazione causata dalla presenza dei parassiti.

I due malati non ebbero mai elevazione febbrile nei giorni di esperienza,

nè in quelli antecedenti, se eccettui qualche lieve rialzo di temperatura in qualche giorno del lungo periodo di degenza all'ospedale.

Pertanto noi avemmo una perdita di N per l'urina in gm. 10.50 in uno, in gm. 5.50 nell'altro malato, mentre erano forniti di calorie e di albumina oltre il necessario per gli scambi organici. Gl' idrati di carbonio ed i grassi non furono dosati, ma l'assorbimento fu sempre buono come lo dimostrano la massa secca delle feci aumentata solamente in rapporto alla quantità dell' alimento, ma specialmente l'aumento di peso. La febbre, uno dei fattori della distruzione dell'albumina del corpo, come dissi, mancò sempre.

Un *deficit* di N in tali condizioni, condizioni tutte favorevoli per una ritenzione, dimostra che il protoplasma cellulare sotto l'azione deleteria di una causa toxogena si distrusse e concorse ad aumentare la quantità dell'N urinario.

Delle varie frazioni dell'N, l'N precipitabile, specialmente in uno fu in aumento, arrivando fino al 21 per cento, invece del 4-8 per cento normale, a scapito dell'N ureico che scese al 71 per cento: l'elevazione dei prodotti intermedi del metabolismo delle sostanze proteiche è indice di una diminuita funzionalità del fegato.

Trovammo nelle urine lo zolfo totale aumentato quasi parallelamente all'innalzamento dell'N come espressione dell' intensità del metabolismo delle sostanze albuminoidi ; lo zolfo neutro raggiunse il 39 per cento in ambedue i malati, e lo zolfo combinato, in uno uguagliò un giorno la cifra dello zolfo preformato, e nell'altro ebbe il suo massimo in centigrammi 45.

Le esperienze classiche del Baumann misero fuori dubbio che i solfati eterei siano un prodotto dei processi di putrefazione che si svolgono nell'ultima porzione del tenue e del colon ; ma non è improbabile che una delle origini di quelli sia il loro formarsi dall'albumina dei tessuti dell'organismo come si avvera nel digiuno e nell'inanizione. Gautier, Senator, Otto, Albertoni, Reale, hanno ammesso e Reale, Boeri, Carletti dimostrato con esperienze questa formazione degli eteri solforici al di fuori dell'intestino dai prodotti di scomposizione dell'albumina del corpo rilevabile dall'aumento dell'azoto urinario. Nei nostri malati la mancanza di esagerati processi di putrefazione intestinale dimostrata dalla pochissima perdita di azoto fecale, ci fa supporre che gli eteri solforici aumentati derivassero dai composti aromatici delle sostanze azotate dell'organismo. Tale supposizione può avere una conferma nella percentuale alta dello zolfo neutro rispetto allo zolfo totale da noi rilevata.

È da molti sostenuto che il consumo organico esagerato ed il difetto di

ossidazione vadano di pari passo: il difetto di ossidazione verrebbe dimostrato dall'alterato rapporto tra lo zolfo neutro e lo zolfo acido. È razionale che quando le sostanze azotate delle cellule organiche vengono decomposte oltre misura, l'ordinario trasporto dell'ossigeno entro i tessuti, si faccia insufficiente e lo zolfo del complesso molecolare albuminoideo rimanga allo stato più basso di ossidazione e venga eliminato come zolfo neutro. Inoltre possiamo avere nelle anemie una deviazione dalla normale scomposizione ed utilizzazione delle sostanze di consumo, così che alcune vengano più, altre meno ossidate come appare dal quoziente respiratorio avuto dal Bohland e dal Geppert; quoziente che si avvicina a quello che si ha nella combustione prevalente degli idrati di carbonio.

A tali fatti devesi aggiungere ancora il fenomeno dell'alcaptonuria consistente nel cangiamento di colorito in nero dell'urina esposta all'aria: alcaptonuria riscontrata in uno dei malati e dovuta all'acido omongensinico derivato probabile della tirosina, uno dei prodotti di scomposizione della sostanza albuminoide.

Ricambio del ferro. — Il ferro urinario fu gm. 0.00146 in uno, gm 0.0012 nell'altro malato e rispettivamente il ferro fecale gm. 00.0184 e gm. 0.017 al giorno.

Le cifre del ferro urinario sono superiori alle normali perchè i più degli osservatori recentemente hanno trovato il ferro urinario oscillante intorno al milligramma come quantità giornaliera.

Nulla si può dire di assoluto intorno alla cifra del ferro nelle feci perchè rappresentandoci esso nell'anchilostomiasi la somma di ferro proveniente da diverse origini va soggetto ad indeterminabili variazioni.

Dobbiamo notare tuttavia che la somma del ferro urinario e fecale fu sempre maggiore a quella del ferro degli alimenti.

Per la distruzione della emoglobina si hanno come prodotti specifici il ferro e il pigmento biliare; del ferro derivato da detta distruzione, solo una parte viene eliminato direttamente per il rene, mentre la maggior parte va al fegato, alla milza ed in altri organi: perciò un ricambio, o meglio un rapporto diretto giornaliero fra l'entrata e l'uscita del ferro non possiamo averlo. Nondimeno io penso abbia per noi un qualche valore l'aver trovato per cinque giorni un aumento nel ferro urinario con *deficit* su quello introdotto (tanto più che, come dice il von Noorden, il ferro delle urine è un prodotto qualitativo di particolari processi di scomposizione, i quali nel corpo sano hanno una funzione subordinata, ma, in certe malattie, un'importanza di primo ordine). A questo punto mi permetto rilevare un dato di fatto in

rapporto alla localizzazione e biologia del parassita. L'anchilostoma vive in gran numero nel duodeno e nel tratto superiore del tenue, ove aderisce profondamente alla parete intestinale; e nel duodeno dai più, ed anche nella porzione del tenue da molti fu osservata la prima tappa dei granuli di ferro introdotto. Non danneggierà punto e la quantità e l'assorbimento di essi granuli il parassita colà presente per compiere il suo ciclo di sviluppo? Non si accrescerà affatto il ferro fecale con detrimento del ferro necessario alla emopoiesi? Il torpore generale, maggiore nel midollo delle ossa, accennato dallo Schupfer, De Rossi, Lucatello, e legato precipuamente al veleno del verme, potrebbe anche dipendere dalla povertà del ferro necessario per la sintesi dell' emoglobina e per il trasporto dell'ossigeno al protoplasma vivente.

L'*urobilina* riscontrata già dal Reale in un caso, fu evidente tutti i giorni in uno, variabile invece nelle urine dell'altro malato. Urobilina che si forma per riduzione del pigmento biliare, bilirubina.

Senza dubbio uno dei fattori che compiono la riduzione sono i processi putridi, ma sempre in relazione con la quantità della bilirubina, e quindi con la dissoluzione maggiore dei globuli rossi. Aggiungasi poi nei nostri casi una relativa insufficienza del fegato, segnalataci dal diminuito formarsi dell'azoto ureico con aumento dell'azoto precipitabile, e così tutta l'urobilina formatasi possiamo supporre sia passata nelle urine, confermando la verità da tutti ormai accettata del seguente succedersi dei fatti: emolisi, pleiocromia biliare, iperbilinia, urobilinuria.

Riassumendo i risultati ottenuti nel ricambio dei due malati, abbiamo avuto : una composizione del sangue quale si ha nelle anemie secondarie, una perdita di azoto, in contrasto con l' aumente di peso ed alimentazione abbondante, alterazione del ricambio denotanti scomposizione abnorme delle sostanze azotate; *deficit* di ferro: urobilinuria.

Prima di trarre da quanto osservammo una ragionata conclusione in rapporto alla causa dell'anemia nei due casi studiati, credo necessario passare in rapida rassegna, tutto il lavoro compiuto fino ad oggi, per dare una spiegazione dell'oscura patogenesi dell'anchilostomiasi, lavoro compiuto quasi esclusivamente dagli italiani. Primo il De Giovanni affermò essere impossibile che essa anemia potesse dipendere, come da causa principale, dalle emorragie prodotte dal parassita nell'intestino, e così pure non essere in rapporto col numero degli anchilostomi.

Della medesima opinione furono il De Renzi, il Maragliano ed il Tommaselli. Le ricerche del Lussana, dell'Aporti, Crisafulli, Vanni-Silvestri, ecc.,

benchè non sempre concordi e probative, vennero successivamente dimostrando la presenza di un veleno nel sangue, e tale veleno certamente rappresenta un coefficiente importante nella patogenesi dell'anemia.

In appresso si cercò di stabilire il modo di azione di esso elemento tossico, prendendo di mira il siero di sangue di ammalati di anchilostoma. Gabbi-Vadalà, Schupfer-De Rossi, Romani, trovarono che detto siero è fortemente emolitico sui globuli rossi del coniglio. In quanto poi al potere emolitico sui globuli umani, Gabbi e Vadalà, in base alle loro esperienze, si credettero autorizzati ad ammetterlo, mentre lo Schupfer, De Rossi, Romani, Marini, non condivisero tale opinione, il Siccardi saggiò, oltre al potere emolitico del siero, anche le resistenze globulari degli eritrociti, e constatò che il siero degli anchilostomatosi esercita un'azione catatonistica e sui globuli rossi del coniglio e su quelli dell'uomo.

L'Alessandrini studiò l'azione del secreto delle ghiandole cervicali dell'anchilostoma sull'emazie umane.

Per togliere ogni possibile causa d'inquinamento le separò con scrupolosa attenzione dal parassita vivente e postele su vetrino porta-oggetti, osservò che i globuli rossi subivano rigonfiamento, deformazione, distruzione, a seconda del minore o maggiore contatto col secreto ghiandolare. Concluse dalle sue ripetute esperienze che l'anchilostoma secerne un veleno emolitico e così era possibile la spiegazione dell'anemia consecutiva. Il Tallquist isolò dalle proglottidi del botriocefalo una sostanza lipoide di azione fortemente emolitica : sostanza che egli provò attiva anche dopo assoggettata a riscaldamento ed all'azione dei fermenti proteolitici.

Nell'intestino dell'uomo le proglottidi del parassita subendo una disintegrazione, il detto veleno emolitico viene messo in libertà e riassorbito dalla parete intestinale ; in questo modo il medesimo può agire sulle emazie producendo anemia più o meno grave come l'autore osservò nei cani di esperimento.

Analogo a tale veleno sarebbe quello dell'anchilostoma duodenale.

Finalmente il De Blasi nel suo lavoro sull'emolisine e sostanze con azione emolitica nel siero dei malarici riferisce che egli ebbe a constatare in 12 sieri d'anchilostomiasici (dopo riscaldamento) un fortissimo potere emolitico sulle emazie umane.

Dobbiamo notare che ultimamente il Marini ripetendo l'esperienza dell'Alessandrini ci dice che trovolla inesatta e lo Schupfer in un malato di anchilostomiasi, non ottenne i risultati emolitici avuti dal De Blasi, dimodochè egli, pure ammettendone l'importanza, afferma che essi non potranno

rischiarare la patogenesi dell'anemia. Il medesimo inoltre dal modo di azione della prova di Bordet-Gengou deduce che le sostanze attive nell'anchilostomiasi non siano in relazione colle presunte sostanze emolitiche ed aggiunge essere più seducente l'ipotesi che tali sostanze siano derivate dal ricambio del parassita e dal lavorìo delle ghiandole digestive che dal secreto di alcune ghiandole.

La cura poi con la colesterina da lui inutilmente esperimentata l'induce a ritenere che un toxolecitide emolitico simile a quello del Tallquist non possa esser causa della produzione dell'anemia. Malgrado tali osservazioni contradditorie le moltissime esperienze ed i risultati ottenuti da osservatori scrupolosi e praticissimi della tecnica, ci spingono oramai ad ammettere con quasi certezza assoluta che il veleno prodotto dal parassita abbia tra le azioni nocive sull'organismo, spiccata quella emolitica.

In armonia alle ipotesi emesse ed alle esperienze eseguite fino ad ora, noi, volendo spiegare l'anemia dei nostri malati sulla base dei risultati ottenuti nel ricambio dei medesimi, dobbiamo tener conto: 1° del *deficit* dell'azoto in seguito alla esagerata scomposizione dell'albumina organica prodotta da una sostanza tossica; scomposizione abnorme che si riverbera sulla compagine degli organi affievolendone la funzione, come osservammo nel fegato con l'accrescimento dell'azoto precipitabile a scapito di quello ureico; 2° dell'aumento del ferro nelle feci causato dalle emorragie, ma più dalle inibizione prodotta nel duodeno e nel tenue dal parassita sull'assorbimento del ferro alimentare. Come conseguenza necessaria, una povertà di esso minerale negli organi emopoietici; 3° dell'aumento del ferro urinario e della presenza della urobilina, segni entrambi di distruzione dei globuli rossi, avvenuta per emolisi tossica.

Concludendo: l'anemia nei due casi studiati dipese, con tutta probabilità, da un complesso di fattori che si sommarono ed agirono per lungo tempo: fattori legati alla presenza ed ai prodotti del parassita.

BIBLIOGRAFIA.

MICHELI e BATTISTINI. *Contributo al ricambio materiale nell'anchilostoanemia* Settimana medica dello Sperimentale, 1897.

SCHUPFER e DE ROSSI. *Il ricambio materiale e la patogenesi dell'anchilostoanemia.* Estr. dal Bollettino della R. Accademia Medica a Roma, anno XXVIII, fasc. IV Corriere Sanitario, 13-14, aprile 1909.

VANNINI. *Il ricambio materiale dell'anchilostoanemia.* Il Policlinico, 1900, p. 29.

BOHLAND und GEPPERT. *Uber den O_2 Verbrauch und die CO_2 Ausscheidung bei den verschiedenen Formen d. Anämien* Diss. Bonn, 1892.

DE GIOVANNI. *Elmintiasi* nel trattato di patologia MARAGLIANO e CANTANI.

LUSSANA. *Contributo alla patogenesi dell'anemia da anchilostomiasi.* Archiv. ital. di Clinica medica, 1890, pag. 759.

VANNI e SILVESTRI. *Sull'azione anemizzante degli estratti urinosi.* Rassegna di scienze mediche, Modena, 1894.

CRISAFULLI. *Ricerche sulla produzione dell'anemia da anchilostomiasi.* Archiv. ital. di Clinica Medica. 1892, pag. 524.

GABRI-VADALÀ. *Sulla patogenesi dell'anchilostoanemia.* Riforma medica, 1901, I, pagina 452.

REALE. *Enciclopedia medica : Intossicazioni.*

SICCARDI. Rivista critica di Clinica Medica, 11 gennaio 1908.

ROMANI. Gazzetta Osp., 1904, n. 142.

ALESSANDRINI. Il Policlinico, 1904, v. XI.

LUCATELLO. *La patogenesi dell'anemia da anchilostoma.* Gazzetta degli Ospedali, 1° aprile 1908.

DE BLASI. *Emolisine sostanze con azione antiemolitica nel siero dei malarici.* Estr. dagli Atti della Società per gli studi della malaria, vol. IX, 1908.

MARINI. Rivista di Clinica Medica, 23 febbraio 1909.

TALLQUIST. Zeitschrift für klinische Medizin, 1907, LXI.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XVI | Roma, ottobre 1909 | Vol (XV-M fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

R. Istituto di Clinica medica della Università di Roma
Sezione di Semeiotica diretta dal prof. A. ZERI

Le sindromi dell'epicono midollare, del cono terminale, della coda equina

per il dott. NICOLA SFORZA
aiuto alla cattedra di Semeiotica ed aiuto medico negli ospedali di Roma.

SOMMARIO.

La topografia delle porzioni terminali dell'asse nervoso spinale. L'epicono di Minor; il cono terminale; la coda equina. Lo schema di Déjérine del campo motore dei due plessi lombare e sacrale. — La fisiologia sperimentale del cono midollare e della coda equina. Lo schema di Müller e Kocher. — *La diagnosi di sede in altezza:* Le sindromi cliniche delle porzioni terminali del midollo. I quattro tipi clinici del Maffucci. Le sindromi scalari di Raymond. La sindrome del cono midollare. La sindrome « coda equina » di Cestan e Babonneix. La sindrome epiconale di Minor. — *La diagnosi di sede in profondità:* La dottrina segmentaria e la dottrina radicolare delle localizzazioni midollari. I criteri di certezza per l'assegnazione della sede midollare o radicolare. I criteri di presunzione: intrinseci; estrinseci. — *Primo caso clinico:* Lesione della coda equina di origine traumatica (radici del rigonfiamento lombare e dell'epicono). — *Secondo caso clinico:* Tubercolo solitario dell'epicono midollare. — *Terzo caso clinico:* Pachimeningite tubercolare lombo-sacrale. — Conclusioni.

Non sapremmo preludiare in modo più preciso ed autorevole a questo breve studio di esegesi clinica, al quale ci proponiamo di portare anche un modesto contributo casistico, che ricordando e trascrivendo qui sotto le sapienti parole del Raymond, che di questo capitolo di patologia e di sistematica clinica fu il creatore ed il più completo illustratore. « Je me trouve... amené à aborder un chapitre de pathologie, qui est en quelque sorte placé aux confins de la pathologie de la moelle et de la pathologie du système nerveux périphérique, et qui soulève des problèmes très délicats de diagnostic, et de traitement, lesquels intéressent à peu près également le médecin et le chirurgien ».

Fecondo invero quanto altro mai di corollari pratici è lo studio di questo problema, sia dal punto di vista patologico che nosografico, oggi, in cui l'ardimento chirurgico non si arresta più, come di fronte ad una barriera insuperabile, dinanzi alle difese di cui la natura volle circondare le parti più nobili del sistema nervoso

centrale, e di fronte all'atto liberatore non vede più l'ostacolo meccanico all' intervento, ma chiede e reclama solamente l' indicazione, e la vuole rapida, sicura e precisa.

***

La fisiopatologia delle porzioni terminali del midollo spinale si può e si deve, e per ragioni nosografiche e per ragione di esposizione, sdoppiare e differenziare in due capitoli nettamente distinti, differenziazione che è anche precisamente e doverosamente richiesta da ragioni topografiche, in omaggio a quel postulato clinico che, nella diagnosi delle affezioni del sistema nervoso pone, come soluzione preliminare e praticamente essenziale, la ricerca della sede della lesione, e solo secondariamente si argomenta di precisarne la natura.

Perciò, come primo criterio di separazione logica e di discriminazione obiettiva, si presenta la necessità di tener divise e distinte le affezioni morbose del midollo spinale da quelle delle radici che ne emanano, e che, nella porzione più distale ed estrema dell'asse nervoso si raggruppano in quel complesso a cui si diede il nome di *coda equina.*

Tali radici emanano dal midollo spinale lombo-sacrale, e corrispondono rispettivamente ognuna ad un dato segmento midollare, per modo che si hanno tanti segmenti midollari quante sono le paia di radici che ne emanano, cosicchè ogni territorio spinale abbia il suo rappresentante radicolare in un territorio analogo ed omologo, e viceversa. Brevemente, ogni *segmento midollare* corrisponde necessariamente ad un segmento *radicolare.*

Il progresso delle ricerche fisiologiche e cliniche ha permesso poi una ulteriore differenziazione nello stesso campo midollare che si comprendeva prima nella definizione globale di *rigonfiamento lombare,* tanto che oggi si distinguono con precisione, nella diagnosi di sede delle lesioni della porzione distale dell'asse nervoso spinale, tre zone sovrapposte: il *rigonfiamento lombare* propriamente detto, l'*epicono midollare,* il *cono terminale.*

Oggetto del presente studio sarà pertanto la esposizione della fisiologia e della clinica delle lesioni dell'epicono e del cono midollare, e di quelle delle radici da loro emananti, che concorrono alla formazione di quel campo radicolare che si dice *coda equina.*

***

Di queste tre zone midollari testè menzionate, quella che ha una storia anatomica e clinica più recente è certo la *zona dell'epicono.*

L'epicono è stato, in certo modo, ritagliato dal Minor nella sostanza del rigonfiamento lombare, il quale è convenuto si estenda dal I segmento lombare a tutto il II segmento sacrale. Il Minor (1900), basandosi precipuamente su dati di carattere clinico, si ritenne autorizzato a restringere i limiti del ringonfiamento lombare propriamente detto, ed al XIII Congresso internazionale di Medicina del 1900 propose di chiamare epicono quella zona midollare che sovrastava immediatamente al cono terminale, dandole come limite superiore una linea che passasse fra la IV e la V lombare, e come limite inferiore un'altra che separasse la II e la III sacrale. L'epicono si troverebbe perciò inscritto fra il rigonfiamento lombare ed il cono terminale, e comprenderebbe tre segmenti midollari e tre segmenti radicolari; più pre-

cisamente il V segmento lombare ed il I e II sacrali. Dal punto di vista della sua proiezione sensitiva e motoria, pertanto, esso rientrerebbe interamente nel dominio del *plesso sacrale*, facendo, come è noto, la V radice lombare, parte integrante di questo plesso. Insistiamo su questo dato, che ci sembra di particolare importanza per le deduzioni pratiche che più sotto ne trarremo. Sulla delimitazione del *cono terminale* invece, vi è dissidio fra gli stessi anatomici, e fra gli anatomici ed i clinici.

Il cono terminale non è che l'estremità affilata del rigonfiamento lombare, col quale si continua senza una precisa linea di divisione. Per modo che esso, perdendosi insensibilmente in alto nel rigonfiamento lombare, ed in basso nel *filum terminale*, ha richiesto una delimitazione piuttosto arbitraria, che Pfitzner fissò, intendendo di designarne l'estremo superiore, in una linea che passasse al disotto dell'emergenza del nervo coccigeo. Charpy (nel trattato di Anatomia di Poirier 1894), non divide questa opinione. Egli ricorda che, spesso, il nervo coccigeo nasce molto prossimo alla punta del cono, il che farebbe supporre, cosa inammissibile, che in questo caso il cono avesse una lunghezza assolutamente minima. E d'altra parte è evidente che questa parte atrofica del midollo corrisponde all'origine di un nervo atrofico, il nervo coccigeo, tanto più che la sommità del cono dà origine ad un secondo pajo nervoso, più atrofico ancora e confuso nel *filum terminale*, il secondo nervo coccigeo di Rauber. Charpy ricorda che Krause fa rientrare nella regione del cono il V nervo sacrale, che è molto sottile. È certo — dice Charpy — che esso appartiene ad una regione di transizione, ma egli ritiene che sia preferibile adottare un limite preciso, per quanto un poco schematico. Perciò afferma che debba chiamarsi *cono terminale* quella parte di midollo che dà origine ai nervi coccigei, e che ha per limite in alto il piano che separa il V nervo sacrale dal I coccigeo, ed in basso il punto in cui il *filum* mostra uno spessore uguale. La sua lunghezza media raggiungerebbe i 10 mm. ma, talvolta, essendo affilato, sarebbe di 2 cm.

Questa definizione anatomica si trovò presto in contrasto con le constatazioni cliniche di Raymond, il quale, tenendo conto dei sintomi attribuiti alle affezioni del cono terminale, concludeva alla necessità di riportare il limite superiore di questa regione un poco più in alto di quella designata da Charpy, e precisamente un poco al disopra dell'emergenza del IV e del V paio sacrali. Egli infatti ragionava nel modo seguente. I dati anatomici e fisiologici attualmente ritenuti per esatti (Starr) rassegnano al dominio del I e II paio sacrali l'innervazione motoria dei flessori del piede e delle dita e dei piccoli muscoli del piede, l' innervazione sensitiva della faccia posteriore della coscia, della faccia esterna della gamba, del bordo esterno del piede, e la dipendenza del riflesso plantare. Assegnano invece al dominio del III, IV e V paio sacrali l'innervazione motrice del perineo, l'innervazione sensitiva della cute del sacro, ano, perineo, organi genitali; la dipendenza del riflesso achilleo, e dei centri di innervazione della vescica e del retto. Ora, perchè una lesione si traduca con una anestesia limitata all'ano ed ai suoi dintorni, al perineo, agli organi genitali, e con disturbi di innervazione della vescica e del retto, bisogna che essa interessi i centri di origine, e le radici del III, IV e V paio sacrali. Se dunque la sintomatologia delle affezioni del cono terminale si compone di questi stessi elementi morbosi, evidentemente il limite superiore del cono terminale deve essere riportato al disopra del punto di emergenza del III paio sacrale.

Questa asseverazione di Raymond, fin dal 1896, fu accettata quasi universalmente dai clinici e dai patologi (Higier, Schiff, Bregmann, Koester, Clemens). Ma ecco venirle, nel 1901, da parte autorevolissima, la conferma e la riprova anatomica; e noi siamo meravigliati di non aver trovato, nelle pubblicazioni recenti, notizia di questo importantissimo dato, che illustra sempre di luce più viva il valore del contributo che la clinica può apportare alla soluzione di un problema anatomico o fisiologico, perchè la clinica è il *fatto che si individua* ma che non si svelle per questo dalle immutabili condizioni del suo determinismo obiettivo.

Nel 1901 Van Gehuchten e Labouschine, occupandosi delle ricerche sul limite superiore del cono terminale, mettevano in luce che quel gruppo di cellule motrici della regione del corno grigio anteriore, che uno di loro (Van Gehuchten) aveva già messo in rapporto con la innervazione dei muscoli del piede e che ne rappresentava, perciò, il nucleo motore, esisteva su tutta la estensione del secondo segmento sacrale, e terminava, approssimativamente, al punto di riunione del secondo segmento sacrale col terzo. Conseguentemente, gli autori fissavano il campo del cono terminale entro i limiti dei tre ultimi segmenti sacrali e del segmento coccigeo; il cono midollare sarebbe stato per ciò indipendente dalla innervazione sensitiva e motrice degli arti inferiori, ed avrebbe racchiuso il centro anale, il centro vescicale, il centro delle funzioni sessuali.

Stabilita così l'esatta attribuzione del campo midollare del cono, passiamo a descrivere le altre formazioni ad esso connesse.

Il cono terminale, con la sua estremità inferiore, si prolunga fino all'estremità del coccige, sotto la forma di un sottile cordone noto sotto il nome di *filum terminale*, e detto ancora da alcuni legamento coccigeo o legamento caudale. Questo filamento si trova come racchiuso tra le radici nervose che costituiscono la cauda equina. Esso è rivestito dalla dura madre fino al livello della II vertebra sacrale, di modo che viene così ad essere distinto in due parti; la parte intradurale (*filum terminale* interno) e la parte extradurale (*filum terminale* esterno), che va ad inserirsi sulle vertebre coccigee.

È da ritenersi, come fatto importante, che la metà superiore del *filum terminale* interno è midollare, vale a dire è formata dal midollo.

Quanto ai loro rapporti con l'asse vertebrale (V. fig. 1ª) è opportuno ricordare che:

a) il cono terminale è il rapporto con la II vertebra lombare;

b) il *filum terminale* interno si estende dalla III vertebra lombare alla II sacrale;

c) il *filum terminale* esterno occupa la regione del canale rachideo situato al disotto della II vertebra sacrale.

***

La *coda equina* risulta formata da un fascio di radici nervose, che sono quelle destinate a dare origine ai nervi dell'arto inferiore: esse sono inserite obliquamente sul midollo di cui mascherano le due faccie, e sono come adagiate su queste, discendendo nel canale lombare e sacrale, ed esaurendosi e diminuendo di numero a misura dei forami di coniugazione che esse attraversano per proiettarsi all'infuori.

Le radici che concorrono a formare il complesso caudale sono adunque le cinque paia lombari, le cinque paia sacrali, ed il paio coccigeo. Uscite dai rispettivi forami di coniugazione esse si riuniscono a formare due plessi: il *plesso lombare* che risulta

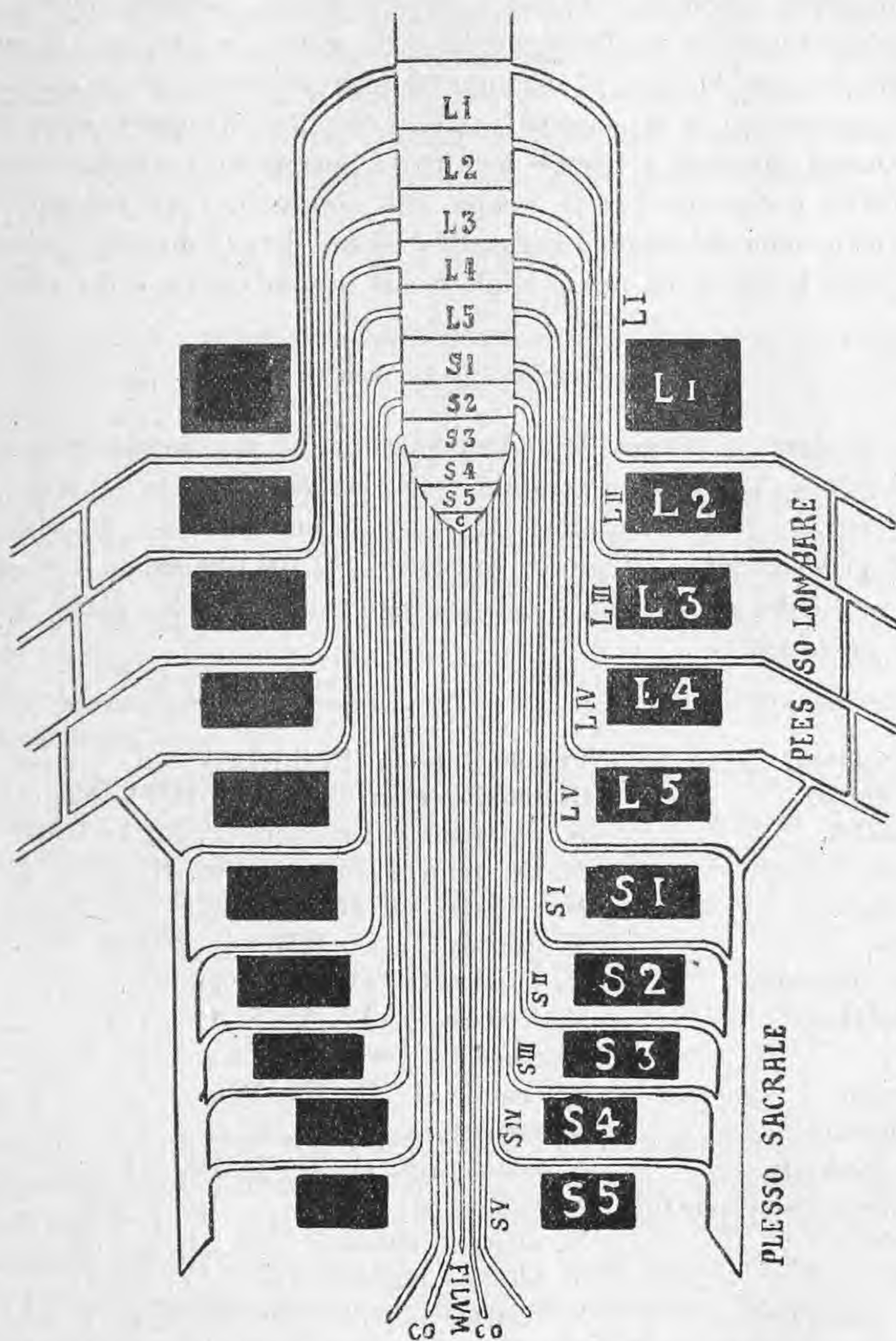



FIG. 1ª. — Schema dei rapporti tra segmenti midollari, radici, corpi vertebrali e plessi (originale). — Rigonfiamento lombare (L. 1; L. 2; L. 3; L. 4; L. 5; S. 1; S. 2). — Epicono di Minor (L. 5; S. 1; S. 2). — Cono (S. 3; S. 4; S. 5).

composto del I, II, III, IV paio lombare; il *plesso sacrale* che risulta composto del V paio lombare e delle cinque paia sacrali.

Per l'intendimento preciso della estensione del campo di innervazione della coda equina, diamo qui in forma schematica il quadro della distribuzione periferica

delle radici della intera coda equina, la quale adunque, per mantenerci fedeli alle necessità anatomiche e alla realtà dei fatti, riterremo formata dalla totalità delle radici che formano i plessi lombari e sacrali e dai nervi coccigei. Per un vero abuso tradizionale, afferma il Raymond, si è venuti a riserbare fino a un certo punto, la denominazione di affezioni della coda equina a quei casi in cui la paralisi sensitivo-motrice, limitata al dominio di innervazione del plesso sacrale coccigeo, rispetta integralmente, o in maggior parte, il dominio di innervazione del plesso lombare. Questa divisione artificiale non trova fondamento nei fatti clinici nè nei dati anatomici, e deve lasciare il campo alla concezione più estensiva che raggruppa sotto il nome di affezioni della coda equina tutti i disturbi provocati dalle lesioni di tutte le radici del plesso lombare, del plesso sacrale e dei nervi coccigei.

Schema di Déjérine.

Plesso lombare. — N. grande addomino-genitale e piccolo addomino-genitale — N. femoro-cutaneo — N. genito-crurale — N. otturatore — N. crurale.

Plesso sacrale. — N. otturatore int. — N. emorroidale — N. elevatore dell'ano — N. pudendo int. — N. gluteo superiore — N. del piramidale — N. del gemello superiore — N. del gemello inf. e del quadrato crurale — N. gluteo inferiore — N. grande ischiatico.

Muscoli	Innervazione radicolare motrice
M. grande gluteo	Piccolo sciatico (P. S.) L. V; SI.
M. medio gluteo	Gluteo superiore (P. S.) L. IV. V; SI.
M. piramidale	N. del gemello superiore (P. S.) L. V; SI.
MM. gemelli	N. dei gemelli super. ed inf. (P. S.) L. IV. V; SI.
M. psoas-iliaco	N. crurale (LI. II, III, IV).
M. pettineo	N. crurale (L. II, III).
M. bicipite femorale	N. sciatico (L. IV, V; S. I).
M. semitendinoso	N. sciatico (L. IV. V; S. I).
M. sartorio	N. crurale (L. II, III).
M. quadricipite	N. crurale (L. II, III, IV).
M. retto interno	N. otturatore (L. III, IV).
M. tibiale anteriore	N. tibiale ant. (P. S.) L. IV, V).
M. estensore comune delle dita	N. tibiale ant. (P. S.) L. IV V; SI.
M. peronieri	N. muscolo cutaneo (P. S.) L. V; SI.
M. tricipite	N. sciatico popliteo int. L. V; SI, II.
M. tibiale posteriore	N. sciatico popliteo int. (P. S) L. V; SI.
M. flessor comune delle dita	N. sciatico popliteo int. (P. S) L. V; SI, II.
M. pedidio	N. sciatico popliteo est. (PS) L. IV, V; SI.
M. abduttore dell'alluce M. corto flessore delle dita M. I e II lombricali	N. plantare int. (P. S) L. V; SI.
M. abduttore del piccolo dito M. corto flessore piccolo dito M. III e IV lombricali	N. plantare est. (P. S) S. I e II.

Il presente schema permette di assegnare, a colpo d'occhio, ad ogni muscolo, il nervo periferico del quale è tributario, e la radice dalla quale esso prende origine: esso è pertanto un mezzo prezioso di orientamento nella diagnostica topografica dei disturbi della motilità dell'ultimo segmento midollare. Quasi analoga alla distribuzione radicolare motrice è la innervazione radicolare sensitiva della pelle. E per questa rimandiamo ad uno degli schemi più in uso nella clinica, lo schema di Kocher, il quale differisce solo per minimi dettagli dagli schemi di Thornburn e di Head, ma è quello più fedelmente seguito dagli autori tedeschi, francesi ed italiani.

* * *

Fin qui abbiamo modellata la nostra esposizione quasi esclusivamente sui dati anatomici. Vediamo ora quali insegnamenti si possono trarre dalle ricerche di fisiologia sperimentale.

Le prime indagini in proposito si debbono a Betcherew e a Rosenbach. Essi tagliarono le radici al punto di uscita dal midollo, sotto il rigonfiamento lombare, osservando paralisi della coda e paresi nei movimenti delle estremità posteriori insieme ad anestesia della coda, perineo e superficie interna delle coscie, e paralisi di ambedue gli sfinteri. Le sezionarono anche fra l'ultima e la penultima vertebra lombare ed ottennero disturbi motori di *deficit* nelle due estremità posteriori, anestesia nella superficie postero-interna degli arti stessi, e reazione degenerativa nei muscoli della coda.

Ma la fisiopatologia della coda equina e del cono midollare venne studiata sistematicamente e completamente da due nostri autori, il Mingazzini ed il Panichi, nel cane, e le loro conclusioni, che qui sotto riportiamo estesamente, concordano in modo suggestivo colle constatazioni cliniche fatte sull'uomo in caso di lesione di tali regioni del midollo spinale.

A). — *Taglio del cono midollare.*

Se si taglia trasversalmente, o si asporta il terzo distale del cono in corrispondenza della VII vertebra lombare, si ha una paralisi dei movimenti della coda, ad eccezione di un breve tratto prossimale (circa due dita trasverse). Se il cono si asporta a livello della VI lombare, ossia al suo terzo medio, si ha la paralisi dell'intera coda, insieme a leggera astenia degli arti posteriori. Se si lede finalmente la parte prossimale del cono si ottiene paralisi della coda non solo, ma la debolezza degli arti posteriori si rende ancora più marcata.

Quasi paralleli a quelli della motilità procedono i disturbi della sensibilità, sia per sede, sia per estensione. Infatti, asportando il cono a livello del suo terzo distale, si ha analgesia della coda quasi *in toto* meno un breve tratto prossimale (circa due dita trasverse); asportandolo a livello del suo terzo medio, si ha analgesia di tutta la coda, ed ipoalgesia del tratto di cute fra la coda e l'ano, e della mucosa; asportandolo a livello del suo terzo prossimale, si ha analgesia di tutta la

coda, dell'ano, periano, perineo, scroto, pene, regione interna ed esterna delle cosce fino al ginocchio.

I disturbi vescicali e rettali non compaiono allorchè il cono è leso nel suo terzo medio e distale, ma solo quando si lede nel suo terzo prossimale, il che dimostra che nel cane il centro midollare per la defecazione e per la minzione si trova a livello della quinta vertebra lombare.

Per quel che riguarda i riflessi, l'achilleo è abolito costantemente qualunque sia il livello a cui si pratica la lesione, il che conferma che l'arco riflesso per il fenomeno del tendine di Achille passa attraverso il I nervo sacrale. I rotulei invece rimangono sempre integri, perchè il loro arco riflesso decorre lungo il II ed il III ed il IV nervo lombare, i quali nelle lesioni del cono restano necessariamente illesi.

B). — *Taglio della coda equina.*

Se si recide la coda a livello della VII vertebra lombare, si ha paralisi ed analgesia dell'estremità prossimale della coda (cioè di quel tratto la cui funzione rimaneva integra nella lesione del terzo distale del cono); analgesia dell'ano, periano, scroto, perineo, pene; ipoalgesia della superficie interna ed esterna delle coscie; debolezza degli arti posteriori, assenza degli achillei e persistenza di riflessi rotulei.

Se si recide la coda da un solo lato si ha incontinenza quasi completa di urine e feci, paralisi della coda nella metà corrispondente al lato sezionato della cauda, analgesia della metà corrispondente dell'ano, periano, perineo, scroto, pene, e tratto prossimale della coda.

Da queste esperienze, gli AA. trassero le seguenti deduzioni:

a) esiste nel centro distale del cono un centro che presiede alla motilità e alla sensibilità dei quatro quinti distali della coda; un centro nel terzo medio che presiede alle funzioni motorie e sensitive della estremità prossimale della coda; un centro nel terzo prossimale che presiede alla innervazione degli sfinteri ano-vescicale ed alla sensibilità della regione esterna ed interna delle cosce;

b) i disturbi della motilità (volontaria e riflessa) e della sensibilità sono presso a poco identici, sia recidendo tutto il cono midollare, sia recidendo le radici della coda equina.

La differenza fra i sintomi osservati nel cane e nell'uomo, consiste in questo, che mentre nel cane la sezione del terzo medio e distale del cono dà disturbi diversi da quelli della regione del suo terzo prossimale, nell'uomo invece in tutti i casi di lesione del cono si hanno sintomi comuni. Però se si adottano, per la delimitazione del cono, i criteri ormai accettati del Raymond, si può in certo modo istituire utilmente un confronto fra la localizzazione dei centri funzionali del cono nel cane e nell'uomo paragonando i risultati sperimentali coi sintomi osservati nell'uomo, a seconda che la lesione abbia colpito la porzione prossimale, la media, o la distale del cono istesso.

	Uomo (schema di Müller e Kocher)		Cane	
	Motilità	Sensibilità	Motilità	Sensibilità
3° segmento sacrale (parte prossimale del cono	Centro dell'eiaculazione; (mm. ischio e bulbo-cavernosi)	Pelle del pene, delle parti medie scrotali e della mucosa uretrale	Centro degli sfinteri ano-vescicali	Pelle del pene e scroto.
4° segmento sacrale (parte media del cono	Centro della vescica .	Pelle del perineo e del sacro	Motilità della porzione prossimale della coda	Pelle dell'ano, della regione fra la coda e l'ano, e della porzione prossimale della coda.
5° segmento sacrale (porzione distale del cono)	Centro dello sfintere esterno dell'ano e dello elevatore dell'ano	Pelle del pube e dell'ano	Motilità della maggior parte della coda (eccetto la porzione prossimale)	Pelle della maggior parte della coda (eccetto la porzione prossimale).

Da questo quadro si deduce che nell'uomo i centri degli sfinteri anale e vescicale sono dissociati lungo il segmento medio e distale del cono, mentre nel cane essi si fondono nel segmento prossimale del cono, la parte media e distale del quale vengono ad essere occupate dai centri dei movimenti della coda.

Sia nella vescica che nel retto esiste un doppio sistema di fibre muscolari, longitudinali e circolari, le quali hanno funzione diversa, l'una di espellere, e l'altra di ritenere, funzioni che possono compiersi indipendentemente l'una dall'altra, in modo che ad un lungo periodo di ritenzione può succedere quello di incontinenza.

Secondo le ricerche degli AA., per la vescica i nervi sacrali (III e IV radice) agirebbero sulle fibre longitudinali, i nervi del gran simpatico ed i nervi lombari (IV e V radice) agirebbero sulle fibre circolari; ed analogamente per il retto i nervi sacrali agirebbero sulle fibre longitudinali, mentre i lombari agirebbero su quelle circolari. Pertanto il centro vescicale, ordinariamente noto sotto il nome di centro di Budge, deve ritenersi duplice, uno cioè per il detrusore, l'altro per lo sfintere. Sorge il quesito se sia lo stesso fascio di fibre sensitive che partendo dalla mucosa vescicale abbia rapporto col nucleo spinale del detrusore e con quello dello sfintere. Si sa solamente che le fibre sensitive entrano nel midollo (tanto per il centro vescicale che per quello anale) ad un livello alquanto più elevato che non sia quello a cui escono le relative fibre motorie, e che le fibre del detrusore e quelle dello sfintere formano fra loro un sistema antagonistico. Però bisogna ammettere un altro sistema di chiusura, quello dello sfintere a fibre lisce, che è innervato dal simpatico.

Ora, secondo questo schema, per lesione del cono si dovrebbe avere costantemente paralisi dello sfintere volontario ed integrità del potere di chiusura dello sfintere a fibre liscie. Il Fleury ha studiato accuratamente la forma del disturbo della minzione che deriva da queste condizioni, e che consiste nell'accumularsi in vescica di 100 o 200 cmc. di urina che stimolano la contrattilità propria delle fibre del detrusore, onde le urine vengono emesse senza getto, ossia senza menoma pressione; non per rigurgito, ma per minzione imperiosa a brevi intervalli e modiche

quantità. Tale forma di incontinenza suole manifestarsi dopo un 15 giorni di ritenzione.

I centri che corrispondono ai due meccanismi della funzione genitale, l'eiaculazione e l'erezione, sono due: quello dei nervi vaso-dilatori dell'arteria profonda dell'asta, e quello del getto del liquido contenuto nelle vescichette seminali, che si ottiene per la contrazione dei muscoli ischio e bulbo-cavernoso e del trasverso del perineo. Questi centri sono sovrapposti ai centri vescicale ed anale, i quali si trovano in corrispondenza del IV e V segmento sacrale, mentre quelli sono situati, rispettivamente, in corrispondenza del III e del II segmento sacrale. Tanto è vero che, in casi di affezioni del cono con disturbi dell'urinazione e della defecazione, le funzioni genitali possono rimanere intatte.

Alcuni fatti clinici porterebbero ad ammettere l'esistenza di un secondo centro dell'erezione, il quale sarebbe localizzato tra gli ultimi segmenti dorsali ed i primi lombari, il che permetterebbe di comprendere come in alcuni casi, malgrado la distruzione dei nervi sacrali erettori o del centro da cui essi partono, l'erezione possa ancora effettuarsi.

Notevoli modificazioni a carico dei riflessi, sia cutanei che tendinei, possono verificarsi nelle lesioni di questi estremi territori spinali. Ricordiamo perciò qui brevemente le vie deputate alla trasmissione di essi:

I, II, III lombare: riflesso cremasterico;
II, III, IV lombare: riflesso rotuleo;
IV, V lombare: riflesso gluteo;
I, II, sacrale: riflesso plantare;
III, IV sacrale: riflesso achilleo.

Ora, concludendo, quale può essere, dal punto di vista fisiologico, la sintomatologia delle lesioni di queste regioni che fin qui abbiamo esaminate nella loro tessitura anatomica, e nel loro meccanismo funzionale?

Una lesione del cono midollare dovrà e potrà presentarsi con disturbi della vescica, o della vescica e del retto nel tempo istesso; disturbi che ugualmente potranno verificarsi se la lesione avrà colpito le radici sacrali che vanno a questi due organi. Una lesione che interesserà tutte le radici che partono dal cono midollare, oltre ai disturbi della vescica, e del retto, determinerà anestesia del perineo, della parte posteriore ed inferiore delle natiche, disturbi dell'attività genitale.

Una lesione dell'epicono e delle radici che da questo si originano si rivelerà con disturbi nel dominio del grande nervo sciatico, i quali si restringeranno al solo territorio del nervo peroneo quando saranno colpite le radici sacrali più basse, ma invaderanno tutto il territorio dello sciatico se anche le radici sacrali superiori saranno prese.

Una lesione che interesserà il midollo lombare superiormente all'epicono, o le radici corrispondenti, produrrà disturbi nel campo di innervazione sensitivo-motoria dei nervi crurale ed otturatore.

***

Fin qui la fisiologia sperimentale, la quale, come vedremo, in questo caso riceve dai fatti clinici una conferma che non è sempre la norma costante ed immancabile in fatto di patologia dell'asse nervoso.

Entriamo ora nel cuore della discussione diagnostica, e dividiamo, per praticità di studio, le questioni cliniche in ragione di quel concetto topografico che deve presiedere alla discriminazione sintomatologica.

I quesiti che dobbiamo proporci per la soluzione sono di duplice natura:

a) attribuzione precisa e specifica dei sintomi o dei gruppi di sintomi alla lesione che sta alla loro base (diagnosi di sede in altezza);

b) discriminazione della natura dei sintomi stessi rispetto alla loro origine (diagnosi differenziale fra lesione midollare e lesione radicolare, o diagnosi di sede in profondità).

Col primo quesito noi ci proponiamo di ricercare a quale altezza, nel campo midollare o radicolare, risieda la lesione. Esso comporta perciò la conoscenza delle sindromi cliniche proprie del rigonfiamento lombare, dell'epicono, del cono terminale, o delle rispettive radici o gruppi di radici che ne emanano. Col secondo, che è di più ardua soluzione, se pur qualcuna, allo stato attuale delle nostre conoscenze, ne comporti, tentiamo di estrarre, dalle più accurate constatazioni sintomatiche, qualche elemento che traduca, in modo specifico, la lesione della sostanza midollare, ed assegni a questa una fisionomia diversa dalla lesione del nervo periferico che sotto forma di radice, emana da quella.

***

La storia della clinica delle ultime porzioni del midollo spinale si fregia dei nomi e dell'opera del Raymond, e del Maffucci e del Minor. Al primo si deve la sistemazione completa della nosografia del cono midollare e della coda equina; al secondo uno studio accurato anatomo-clinico che non è conosciuto quanto si meriterebbe, essendo stato pubblicato nel volume dedicato al prof. Durante nel suo giubileo professionale; al terzo la discriminazione dei sintomi propri ad una regione speciale del midollo lombare, che da lui ebbe ed ha mantenuto il nome di *epicono*.

Parleremo in seguito e a lungo dell'opera di Raymond, che si iniziò nel 1896, colla pubblicazione della I serie delle sue *Cliniques des maladies du système nerveux*. Stimiamo qui opportuno riferire le concezioni cliniche del Maffucci, il cui importante lavoro vide la luce nel 1898. L'opera del Minor è posteriore ad essi, andando dal 1900 al 1906.

I quattro tipi clinici del Maffucci.

Il Maffucci classifica come segue le varie sindromi con cui si presentano le lesioni del midollo terminale e delle sue radici:

a) *Primo tipo.* — Disturbi della vescica e del retto che producono ritenzione delle urine per iscuria paradossa e coprostasi ostinata. La lesione che determina tale quadro consiste in una affezione del solo cono terminale, o delle radici sacrali che vanno alla vescica ed al retto.

b) *Secondo tipo.* — Disturbi della vescica e del retto con anestesia del perineo, della parte posteriore ed inferiore delle natiche, e disturbi della funzione genitale. L'affezione allora risiede nel solo cono e nel filo terminale, o in tutte le radici che si originano dal cono.

c) *Terzo tipo.* — Paralisi sensitiva incompleta (anestesia o ipoestesia degli organi genito-urinari, scroto, pene, grandi labbra, clitoride, perineo, ano, regione inferiore delle natiche, sacro, faccia posteriore delle coscie e delle gambe, faccia plantare e dorsale del piede [meno una bandelletta interna]). Paralisi motrice incompleta (paralisi dei muscoli delle natiche, parte posteriore della coscia, della gamba, del piede [è impedita l'estensione della coscia, è impedita la flessione della gamba, sono impediti i movimenti del piede e delle dita]). La lesione risiede allora nel midollo sacrale, o nelle rispettive radici del plesso. Se ne possono distinguere due varietà, di tale sindrome; l'una determinata dalla lesione di tutte le radici sacrali o di qualcuna di quelle lombari (vi è allora paralisi incompleta dei muscoli innervati dal crurale), l'altra dalla lesione incompleta delle stesse radici sacrali.

d) *Quarto tipo.* — Paralisi completa degli arti inferiori. Anestesia di tutti gli arti inferiori fino al pube sul dinanzi, fino alla regione lombare all'indietro. Incontinenza di urine e di feci. La lesione allora ha colpito il rigonfiamento lombare, o tutte le radici del plesso sacro-lombare.

Come si vede, il Maffucci si preoccupa di stabilire semplicemente una diagnosi di sede in altezza, giacchè le sue sindromi si arricchiscono e si complicano a seconda che dall'estremità terminale del filo midollare si rimonti al rigonfiamento lombare.

Qui naturalmente la sindrome si fa imponente, come quella che riassume e somma tutti i singoli elementi che la lesione, discendendo più in basso, dissocia ed individualizza.

L'accordo dei clinici è assoluto su questa forma, che qui completiamo. Infatti oltre alla paraplegia completa con anestesia risalente fino alla parte inferiore dell'addome, con disturbi sfinterici e frequente escara sacrale; all'amiotrofia che, quando esiste, si limita ai muscoli che sono direttamente innervati dal midollo lombare (mentre quelli che dipendono dal midollo sacrale sono paralizzati essendo esclusi dalla comunicazione col cervello, ma sfuggono all'atrofia perchè il loro centro midollare non è alterato), si hanno disturbi di reflettività di notevole importanza per la diagnosi. I riflessi che hanno i loro centri al disotto della lesione sono: i riflessi degli sfinteri, il tono dei muscoli innervati dal midollo sacrale, il plantare, e lo achilleo. Quando essi sono esagerati, si ha la paraplegia spastica, equinismo del piede per contrattura, trepidazione epilettoide, ritenzione di urina e di feci.

Il principale riflesso che abbia sede nel midollo lombare è il rotuleo, il cui arco è formato dalle radici del plesso lombare (II, III, IV lombare). L'abolizione di tale riflesso perciò può fare parte della sindrome nel midollo lombare. Anche il riflesso cremasterico ha il suo centro nel midollo lombare (I, II e III lombare) e può essere abolito. Viceversa, potendo il riflesso achilleo, in una lesione che risieda in tale segmento midollare, essere esagerato, si potrà verificare questa curiosa dissociazione (Grasset ne cita un caso nelle sue *Leçons de clinique médicale*, 3ª serie): fenomeno di Westphal e trepidazione epilettoide del piede nello stesso arto.

Ora che abbiamo chiara la cognizione del quadro sintomatico che presenta la lesione del rigonfiamento lombare, passiamo all'esame dell'opera del Raymond, la quale culmina sopratutto nella separazione di due gruppi di sintomi, che egli, con

magistero rigoroso e sicuro, assegna a due regioni nettamente distinte del midollo, al cono terminale cioè, e alla coda equina.

Esaminati da un punto di vista sintetico e complessivo, ecco i due quadri tipici differenziali:

A) — *Lesioni del cono terminale.*

Disturbi paralitici delle funzioni della vescica e del retto, con impotenza virile (nell'uomo) ed anestesia limitata ai dintorni dell'ano, del perineo, allo scroto, alla verga (nell'uomo), alla vulva e alle grandi labbra (nella donna), alla mucosa uretro-vescicale. Talvolta, si può osservare anche una paralisi sensitivo-motrice della regione cutanea e dei muscoli innervati dal nervo peroniero.

B) — *Lesioni della coda equina.*

Oltre alle manifestazioni che compongono la sintomatologia delle affezioni del cono terminale, si ha:

Paralisi motrice, più o meno completa, dei muscoli della regione posteriore delle coscie, dei muscoli delle gambe e dei piedi, anestesia totale o dissociata, che occupa la parte mediana della faccia posteriore delle coscie e delle gambe, il bordo esterno della gamba e del piede, talora tutta la superficie del piede, meno una bandelletta vicina al bordo interno, abolizione del riflesso achilleo.

Ma questo secondo quadro sintomatico è stato dal Raymond istesso ancora più differenziato, tenendo conto dei molteplici elementi di cui quella formazione anatomica che va sotto il nome di coda .equina risulta composta. Ed è a questo proposito che, a seconda che l'affezione risale, dalla porzione più bassa del canale sacrale fino a livello della prima vertebra lombare, noi la vediamo successivamente tradursi con manifestazioni diverse, realizzando in tal modo una specie di scala graduale, che è ormai riprodotta in tutti i trattati più recenti, ed in tutte le monografie sull'argomento.

Le sindromi scalari di Raymond.

a) Sintomi in rapporto con una paralisi della vescica solamente o della vescica e del retto (*compressione dei nervi destinati a questi organi per un tumore del filo terminale*).

b) Sintomi denotanti paralisi vescicale e rettale, ed anestesia dello scroto o grandi labbra, perineo, dintorni dell'ano, regione glutea inferiore (*lesione a focolaio disorganizzante il centro anovescicale, alla base del cono terminale*).

c) Alternative di incontinenza e ritenzione di urine, di incontinenza di feci e stipsi, anestesia della zona genito-perineo-ano-glutea, e paralisi sensitivo-motrice della regione cutanea e dei muscoli innervati dal peroniero (*lesione delle radici inferiori del plesso sacrale*).

d) Alternative di incontinenza e ritenzione di urina e di feci, e disturbi sensitivo-motori come sopra, colla differenza che agli arti inferiori la paralisi sensitivo-motrice è limitata al campo periferico dello sciatico, ma rispetta il dominio di innervazione del peroniero (*lesione delle radici superiori del plesso sacrale*).

e) Alternative di incontinenza di urine e di feci, e paralisi sensitivo-motrice estesa a tutto il dominio innervato dallo sciatico, onde paralisi dei muscoli della regione posteriore della coscia, di tutti i muscoli della gamba e del piede: anestesia della faccia posteriore della coscia e della gamba, della regione plantare, o di tutta la superficie del piede, meno il bordo interno (*lesione di tutte le radici del plesso sacrale, o della porzione corrispondente del midollo*).

f) Alternative di incontinenza di urine e di feci. Paralisi sensitivo-motrice estesa a tutto il dominio innervato dallo sciatico (come sopra). Paresi dei muscoli della coscia, innervati dalle branche del plesso lombare (crurale ed otturatore: II, III, IV lombare) (*lesione che ha dato paralisi completa delle radici del plesso sacrale ed incompleta delle radici del plesso lombare*).

g) Paralisi sensitivo-motrice completa di tutto l'arto inferiore, con limite superiore dell'anestesia alla parte inferiore dell'addome e al dorso, e paralisi della vescica e del retto (*lesione intraspinale risalente fino al rigonfiamento lombare, o lesione estraspinale interessante e il plesso lombare e il plesso sacrale*).

Se noi ci proponiamo un raffronto fra i quattro tipi clinici del Maffucci, e le sette sindromi scalari di Raymond, noi troviamo che i primi si attengono al concetto di una semplificazione che dal punto di vista delle necessità cliniche si potrebbe ritenere come imperfetto, se non si pensasse che le distinzioni nosografiche talvolta hanno semplice valore di contingenza e non di necessità, tanto più che le affezioni che comunemente colpiscono le regioni midollari annoverate, non essendo sistematiche e perciò non tipiche, si caratterizzano per una estrema variabilità individuale. È facile infatti immaginare come il trauma, ad esempio, non avendo sede elettiva, produca lesioni che si traducono con quadri sintomatici complessi ed irregolari, i quali traggono la loro base obiettiva esclusivamente da condizioni anatomiche, la topografia delle quali deve necessariamente segnalarsi per una atipia estrema. Caratteri di maggiore fissità invero posseno manifestare le affezioni puramente spinali, di carattere distruttivo o evolutivo (ematomielia, tumori). Ma chi pensa ai fenomeni contingenti ed occasionali di compressione o di distruzione che un tumore del cono o dell'epicono può ad esempio determinare a carico di questo o quel paio di radici finitime alla sede del processo morboso, facilmente comprende di quali svariate apparenze possa rivestirsi una sindrome clinica, e come sia difficile contenerla entro schemi obbligati e definitivi.

Con questo, non si intende diminuire affatto il valore discriminativo delle sindromi disegnate dal Raymond, le quali hanno per sè una innegabile giustificazione anatomica. E questa consiste nel carattere in certo modo sintetico che i singoli elementi della coda equina, cioè le radici, vengono ad assumere, riunendosi in plessi. Il plesso ha una innegabile individualità anatomica, avendo un campo periferico di distribuzione motoria e sensitiva ben definito. Perciò è più che giustificata la differenziazione che in clinica si è fatta, assegnando quadri sintomatici diversi a seconda cho la lesione interessò questo o quel plesso, oppure, in maggior parte, questi o quegli elementi (radici) di un singolo plesso. Solo, questa dissociazione non deve essere intesa in valore assoluto, ma deve essere apprezzata con una razionale relatività, in quanto che, sulla scorta dei documenti clinici, stabilisce solo

gli esempi più frequenti e più verosimili degli aspetti che una data lesione nervosa assume nell'individuo colpito.

La delimitazione dei quadri clinici determinati dalle affezioni di queste porzioni estreme del midollo spinale sfugge anche a quella fissità che ad esempio, è norma costante delle affezioni sistematiche midollari, anche per la impossibilità in cui si è, allo stato attuale, di discriminare i sintomi propri e specifici della lesione midollare da quelli che dovrebbero essere propri della lesione radicolare o periferica.

Questa impossibilità, sulla quale anzi si impernia, come documenteremo in appresso, tutto il problema della diagnostica clinica delle lesioni che studiamo, è quella che ha determinato qualche autore a tentare di semplificare la questione, dal punto di vista pratico, proponendo di tornare alla denominazione pura e semplice di *sindrome della coda equina*, per quei disturbi che rivelano una lesione nel campo anatomico dei plessi lombare e sacrale. Effettivamente, l'innervazione sensitivo-motrice degli arti inferiori si raggruppa intorno ai due plessi sunnominati. Non sarebbe perciò più semplice e più rispondente ai bisogni della pratica clinica, parlare — ci si permetta — di *sindromi plessiformi*, invece che di sindromi dell'epicono, del cono, e della coda equina? Il plesso lombare è esclusivamente sotto la dipendenza del rigonfiamento lombare propriamente detto (I, II, III, IV lombare). Il plesso sacrale è tributario dell'epicono e del cono midollare (V lombare, I e II sacrale: epicono) (III, IV e V sacrale: cono). Dal momento che la diagnosi di lesione estra od intramidollare urta contro difficoltà che sembrano insormontabili, alcuni (Cestan, Babonneix) preferiscono di considerare una sindrome *coda equina*, con quadri di poco fra loro variabili, e sono perfino portati ad abbandonare le denominazioni di epicono e di cono, le quali possono valere per una designazione più esatta della sede della lesione, ma implicano già il concetto, presuntivo almeno, di una lesione intramidollare.

Come si vede, il problema non esce dal campo di una trattazione puramente nosografica; ma ci sembrava utile delinearne brevemente i termini.

La sindrome epiconale.

Prima di passare all'esame del valore degli elementi che possono essere chiamati in campo nella diagnosi differenziale fra lesioni della sostanza midollare e delle radici della coda, tratteggiamo brevemente la *sindrome epiconale*, quale è stata descritta dal Minor, a cui deve l'esclusiva sua paternità.

Secondo il Minor ogni affezione in cui si constati l'abolizione dei riflessi del ginocchio, o altri sintomi prodotti da una lesione della III sacrale, non deve essere considerata come affezione dell'epicono, ma semplicemente come affezione della parte superiore del midollo spinale, cioè del rigonfiamento lombare. Rispettivamente, qualunque affezione in cui si constati la presenza di disturbi sfinterici (vescicali od anali) deve essere considerata come affezione di una porzione del midollo inferiore all'epicono, cioè del cono terminale, risiedendo in questa formazione i centri a tale funzione deputati.

La sindrome dell'epicono perciò si caratterizza per due sintomi negativi e per un gruppo di sintomi positivi. I due sintomi negativi sarebbero la integrità degli

sfinteri, e l'integrità del riflesso rotuleo. I sintomi positivi consisterebbero in disturbi motori e sensitivi (paralisi ed anestesia) nel campo della innervazione del plesso sacrale, e specialmente a carico dello sciatico-popliteo esterno, e nella abolizione del riflesso del tendine di Achille.

Tipica sarebbe adunque la sua differenziazione dalla sindrome del cono midollare, e specialmente, oltre che per la partecipazione in questo caso dei centri vescicali e rettali, per un carattere negativo delle affezioni del cono, da tutti costantemente affermato, la *assenza cioè di ogni paralisi dei muscoli degli arti inferiori*.

***

Affrontiamo ora il nodo della questione, che per noi si riassume tutta nella possibilità maggiore o minore di discriminare la sede, midollare o radicolare, della lesione.

Vediamo pertanto, se, dall'esame accurato dei vari sintomi, e dalla interpretazione concessa dalle attuali conoscenze della fisiopatologia del sistema nervoso, si possa trarre qualche *criterio di certezza*; o se non, piuttosto, si debba porre sulla bilancia una somma, maggiore o minore, di *criteri di presunzione*, e sottoporli ad un procedimento di valutazione globale, che permetta di indurre una sede piuttosto che l'altra di quelle accennate.

A primo esame, non possiamo non essere colpiti dalla unanimità nella quale tutti i clinici ormai si accordano; non essere possibile cioè fondarsi con sicurezza sopra alcun criterio, per escludere o ammettere una sede midollare o radicolare. Questo concetto assoluto di pessimismo clinico deriva limpidamente dalle più recenti vedute di fisiopatologia nervosa, sostenute fervidamente e recisamente dal Déjérine, il quale nega assolutamente ogni sistemazione di tipo segmentario nel midollo.

La questione, come è noto, è tuttora controversa.

Aperta dal Munk e da altri, e continuata rigorosamente dal Grasset e dal Brissaud, essa ha assunto l'estensione e l'importanza di una questione di fisiopatologia generale, e di una dottrina che ha i suoi postulati, le sue dimostrazionio biettive, le sue riprove cliniche.

Centri sensitivi e motori corticali distribuirebbero la loro azione periferica non secondo la diramazione dei nervi e delle radici, ma secondo *segmenti di membra*. Onde i nervi sensitivi, definiti per i loro centri corticali, avrebbero una distribuzione periferica segmentaria (*nervi segmento-sensitivi*). Onde i nervi motori, definiti nello stesso modo, ne avrebbero una periferica analogamente segmentaria (*nervi articulomotori*).

Il postulato da cui questa concezione prende punto di partenza è il seguente. Il muscolo isolato è una unità anatomica (*legge di Du Bois-Raymond*), ma non una unità meccano-fisiologica. La volontà non è capace di far contrarre il gruppo di un nervo periferico, mentre è atta a produrre un movimento coordinato di diversi muscoli, come ad esempio, la flessione dell'avambraccio sul braccio. Ora, per compier questo movimento, bisogna far agire il nervo muscolo-cutaneo sul bicipite, ed un ramo del radiale sul lungo supinatore, e lasciare inattivi altri rami dello stesso radiale (quello del tricipite brachiale). Adottate le unità degli anatomici per i nervi

motori, e vedrete quale paradosso fisiologico — dice Grasset — solleverebbe questo movimento così semplice.

Una serie di fatti clinici — che qui non è il caso di ricordare, viene richiamata a sostegno di questi concetti, sostenuti da Pierre Marie: *la distribuzione muscolare delle paralisi cerebrali incomplete si fa non per muscolo isolato nè per territorio anatomico di nervo; ma per gruppo muscolare periarticolare, individualizzato ed unificato dallo scopo fisiologico del suo funzionamento.*

Il che conduce direttamente a questa illazione: *che le aree periferiche muscolari corrispondenti alle aree corticali motrici sono le regioni articolari; ed i nervi corticali degli arti sono i nervi articulo-motori.* Il che, del resto, è completamente d'accordo colle ultime conclusioni dei fisiologi: infatti la loro topografizzazione delle zone corticali motrici è fatta per dissociazione di esse in articolazioni (Morat).

Questa distribuzione segmentaria si continuerebbe, secondo i fautori di tale concetto, anche nel bulbo e nel midollo. Anche qui si sono accumulate prove cliniche favorevoli, tanto per la sensibilità quanto per la motilità. E a questa ultima dimostrazione concorsero anche validamente gli anatomici: Van Gehuchten concludendo che le cellule delle corna anteriori cervico-dorsale e lombo-sacrale, in connessione coi muscoli degli arti, sono aggruppate in colonie cellulari distinte, ognuna delle quali rappresenta il nucleo di origine di tutte le fibre destinate ai muscoli di un segmento di membro (egli ha dimostrato anche nel midollo lombo-sacrale un nucleo dei muscoli del piede, dei muscoli della gamba, dei muscoli della coscia, ecc.); De Neeff, affermando che la localizzazione motrice midollare è segmentaria, colla descrizione di nuclei di muscoli di segmenti di membra nei rigonfiamenti midollari.

Contro tutta questa concezione, in ogni sua parte, si è levato il Déjérine, colla sua scuola. Contro la legge della proiezione segmentaria (articolare) delle aree corticali motrici, egli ha affermato che i muscoli sono paralizzati tanto più quanto più specializzati sono essi nelle loro funzioni, e proporzionalmente alla loro forza normale. Contro la dipendenza di anestesie a topografia segmentaria da lesioni della sostanza grigia centrale-spinale, egli ha affermato sempre e recisamente la natura isterica di tali anestesie. Contro la localizzazione motrice segmentaria del midollo, difesa da Van Gehuchten, da De Bük e Grasset, egli, studiando le amiotrofie nella siringomielia, la poliomielite acuta dei bambini, la poliomelite cronica, conclude che nel midollo non esistono nè localizzazioni motrici segmentarie, nè la localizzazione diffusa di Marinesco, nè la localizzazione motrice per ciascun muscolo del corpo, di Sano. La localizzazione motrice, nel midollo, è una localizzazione radicolare; le radici anteriori del midollo spinale cioè provengono dai nuclei collocati gli uni sopra gli altri in tutta l'altezza dell'asse grigio anteriore ;ogni nucleo non fornisce fibre che alla radice corrispondente.

***

Abbiamo un po' diffusamente ricordata la storia della questione della topografia dei centri sensitivi e motori dell'asse nervoso per venire ad una constatazione pratica di interesse clinico.

Si deve ritenere che il concetto di Déjérine tragga conferma dalla dimostra-

zione, tante volte tentata, della difficoltà di differenziare la lesione midollare da quella radicolare, in tema di affezioni delle ultime porzioni del midollo spinale? In altri termini, rovesciando il problema, possiamo dire che le analogie sintomatiche o sindromatiche notate fra lesioni del cono, ad esempio, e delle tre ultime radici sacrali si debbano ad un fatto anatomico ineluttabile, legato alla disposizione scalare e alla individualizzazione dei rapporti fra il nucleo motore, e la rispettiva unica radice che da esso emana?

Se così fosse — e a dir vero i dati clinici che abbiamo fin qui presi in esame costituiscono una somma di presunzioni suggestive favorevoli al concetto di Déjérine, — sarebbe quasi superfluo addentrarsi nella minuta disamina e discriminazione di ciò che può essere rivelazione della sofferenza della sostanza midollare, o delle radici che ne emanano. Se la topografia midollare, tanto sensitiva che motrice, è e non può essere che una topografia radicolare, la clinica dovrebbe tenersi paga della descrizione dei singoli quadri fenomenici e dei rapporti di essi colle radici la cui distribuzione è nota. Ne verrebbe in certo modo ad esser rinverdito il concetto di Cestan e Babonneix, da noi sopra accennato, il quale restringe il problema alla semplice cognizione dei campi radicolari periferici, sensitivi e motori, affetti, e riduce alle proporzioni di questione secondaria la paternità, midollare o radicolare, della lesione.

Ma, sia perchè la questione di massima è ancora *sub judice*, sia per l'interesse medico-chirurgico che nella maggior parte dei casi le affezioni di queste estreme porzioni midollari racchiudono, con una ripercussione pratica che talora può bilanciare, sul terreno del trattamento terapeutico, le sorti della morte e della vita degli infermi, noi dobbiamo tentare di assolvere, nel modo che potremo migliore, il compito che ci siamo assunti, e sul quale chiudiamo ora questa lunga parentesi pregiudiziale di fisiopatologia nervosa.

***

Abbiamo detto, adunque, rivolgendoci una domanda: vi sono criteri di certezza o soli criteri di presunzione, che ci guidino nella diagnostica differenziale?

Si parla degli uni e degli altri; ma la loro sproporzione è così grave e manifesta, che non può darci soverchie illusioni. Procediamo per al altro al loro esame critico:

A) — *Criteri di certezza* (o almeno dati come tali).

1) *Tipo Brown-Sequardiano della sindrome clinica* (Bruns). — Si dà per certa la partecipazione del midollo, quando i disturbi motori e sensitivi sono inegualmente distribuiti dalle due parti, per modo che da un lato essi palesino una lesione dei soli elementi motori, e dall'altro dei soli elementi sensitivi. Il tipo Brow-Sequardiano è effettivamente costituito anche dal solo carattere della predominanza unilaterale dell'una o dell'altra categoria di sintomi. Secondo noi peraltro non sarebbe sufficiente questo semplice carattere di predominanza unilaterale. Invero una lesione delle radici, prodotta ad esempio da compressione per versamento sanguigno successivamente organizzatosi, può avere carattere di predominanza motoria da un

lato, ad esempio, a destra, e di predominanza sensitiva a sinistra. Qui non sarebbe logico concludere per una lesione midollare. Perciò riteniamo che il carattere della differenza della distribuzione dei sintomi debba essere inteso colle seguenti restrizioni, che ne rendono sempre più probabile la origine midollare.

a) sintomi di esclusivo deficit motorio da un lato, e di esclusivo deficit sensitivo dall'altro, in un campo periferico pressochè di uguale altezza per ambo i lati;

b) sintomi di deficit motorio e sensitivo da ambo i lati, con predominanza di quelli motori da un lato e di quelli sensitivi dall'altro, ma in un campo periferico pressochè di uguale altezza per ambo i lati.

2) *Partecipazione della I radice lombare* (Bruns). — Anche questo criterio è dato come certo dal Bruns, e si basa sul fatto generale che le lesioni della coda equina dànno luogo a sintomi del dominio del plesso sacrale, mentre lasciano integro il plesso lombare. In « sensu strictiori » però esso non ha alcun valore di certezza, quando si pensi che è ormai accettato da tutti che per coda equina si intenda tutto il complesso di radici lombo-sacro-coccigee, e non le sole sacro-coccigee.

3) *Dissociazione qualitativa fra sintomi lombari e sacrali* (Bruns). — Una lesione che interessi essenzialmente un piano trasversale o segmento di midollo suole dar luogo a due ordini di fenomeni: 1) *sintomi segmentarî*, che sono dovuti agli effetti locali della lesione; 2) *sintomi di interruzione* più o meno completa, ch si esplicano colla perdita della funzione di tutte le parti ed organi che stanno in rapporto coi segmenti spinali sottostanti a quello leso. Sintomi segmentarî sono pertanto: la paralisi atrofica con reazione degenerativa dei muscoli che dipendono direttamente dal punto leso; la perdita dei riflessi dipendenti dal segmento leso; dolori e altri disturbi sensitivi. Sintomi di interruzione sono invece: la paralisi motrice semplice senza atrofia nè reazione degenerativa di tutti i muscoli: l'abolizione della sensibilità o altri disturbi sensitivi; la esagerazione della reflettività o lo spasmo dei muscoli.

Ora un criterio di certezza, nel caso di affezioni delle estreme porzioni del midollo noi potremo desumerlo da quella che abbiamo chiamato dissociazione qualitativa fra sintomi lombari e sacrali, dalla qualità cioè di sintomi segmentarî che presentano i sintomi lombari, e da quella di sintomi di interruzione che presentano quelli sacrali. E per semplificare, ci troveremmo in presenza di questo caso quando avessimo a constatare abolizione del riflesso rotuleo e paralisi flaccida con reazione degenerativa nei muscoli della coscia, insieme a paralisi spastica con reazione elettrica normale nei muscoli delle gambe. (Vedi caso pubblicato da Grasset nella III serie delle sue *Cliniques Médicales*).

4) *Contrazioni fibrillari dei muscoli.* — Questo fenomeno molto discusso nella sua patogenesi, è invocato da alcuni come rivelazione diretta di una lesione midollare, tanto che Schultze ne fa un carattere differenziale di prim'ordine. Esso sarebbe proprio dei muscoli atrofici, e per atrofia dei gruppi cellulari delle corna anteriori. E' da osservare peraltro che esso anzitutto è un fenomeno in certo modo transitorio, giacchè in un grado avanzato dell'atrofia più non si verifica; e che oggi si tende a farne un sintoma associato allo stato atrofico del muscolo, qualunque sia

la causa dell'atrofia di esso. Infatti contrazioni fibrillari sono state osservate anche nelle nevriti (Raymond, Pansini); ed anche nelle atrofie cosidette riflesse, consecutive cioè ad esempio ad affezioni morbose delle articolazioni (da noi e da altri).

5) *Dissociazione della sensibilità* (a tipo siringomielico). — Questo sintoma, attraverso gli studi e le ricerche più recenti ha subìto le vicende di una vera e propria detronizzazione. Il valore classico e specifico di esso, inteso come segno patognomonico della siringomielia, è stato anzitutto ridotto al valore di un sintoma non di lesione (siringomielia) ma di sede speciale di lesione (sostanza grigia centroposteriore). Onde ebbero corso e furono universalmente accettate le due massime d Grasset: la siringomielia può esistere senza la sindrome dissociazione, la sindrome dissociazione può esistere senza siringomielia.

Ma anche ridotto a questo valore di semplice indicazione topografica, esso potrebbe essere ragionevolmente invocato, quando esistesse, come testimonianza indubbia della sede midollare di una lesione. Se non che, esso è stato (1892) osservato anche, da J. B. Charcot, nel caso della alterazione di un nervo periferico (cubitale) per compressione cicatriziale della sua branca palmare, assolutamente tipica e transitoria. Il che ci fa ammettere la possibilità della presenza di questo sintoma anche in lesioni periferiche (radici, nervi della coda) e ci vieta di attribuirlo esclusivamente ad una lesione midollare. Del resto, esso è stato riscontrato anche nella isteria.

6) *Assenza di dolori nel territorio di una anestesia a tipo radicolare* (Sforza). — Questo criterio che collochiamo per ultimo qui, ma che reputiamo di importanza massima per il valore di certezza che può contenere, che anzi riteniamo come l'*unico segno di certezza* che allo stato attuale della questione può denunciare la sede midollare della lesione, è stato da noi desunto dallo studio clinico di un caso che più sotto riferiamo.

Esso si basa sopra una considerazione di ordine fisiopatologico. L'affezione di una radice, o di un gruppo di radici sensitive, si traduce alla periferia con un fenomeno subbiettivo, ma empiricamente constatabile, il dolore; e con un fenomeno obbiettivo, l'anestesia di tipo radicolare. Il primo è l'indizio della sofferenza del conduttore sensitivo, il secondo è l'espressione della sua morte. Ma un processo per sua natura cronicamente decorrente e lesivo di una radice sensitiva o di un gruppo radicolare analogo, come può manifestarsi col fenomeno anestesia, che è la prova della morte dell'organo, e non manifestarsi o non essersi manifestato col fenomeno dolore, che è il segno del suo patimento? Noi crediamo che non si diano mai in clinica contingenze di questo carattere. Che anzi accade tutto l'opposto; si avvera cioè, nella lesione di una radice sensitiva, molte volte, quel fenomeno che si è convenuto chiamare, con una espressione antitetica, *anestesia dolorosa*. La compressione, cioè, delle radici, interrompe in esse la conduzione delle sensazioni dalla periferia ai centri superiori, mentre nel punto compresso, e a monte di esso naturalmente, si generano stimoli dolorosi trasmessi ai centri, ma irradiati e proiettati alla superficie del corpo, quasi sempre con topografia radicolare.

Perchè si avverino pertanto le condizioni da noi accennate, e culminino nella fisionomia e nel valore di un segno di certezza di sede midollare, noi dobbiamo

presumere realizzati due fatti: la presenza di una anestesia a tipo nettamente radicolare; l'assenza, attuale o pregressa, di dolori nel campo anestesico. Che teoricamente il fenomeno possa essere realizzabile, i dati della fisiologia nervosa lo fanno presumere; che nel fatto si sia ciò verificato, lo dimostra chiaramente il reperto necroscopico del nostro secondo caso clinico, nel quale, come più sotto diffusamente riferiremo, un tumore della sostanza del cono midollare si tradusse, dal punto di vista dei disturbi sensitivi, con una anestesia a tipo nettamente radicolare, senza che mai l'infermo avesse avvertito dolori nel campo dominato dalla anestesia.

Per queste ragioni abbiamo assunto la combinazione di questi due segni come fenomeno certamente rivelatore di una sede midollare, e, allo stato presente della questione lo reputiamo l'unico segno di certezza per la diagnosi di sede in profondità di una lesione.

B) — *Criteri di presunzione.*

I) *Estrinseci* (tratti cioè dalla etiologia, dal decorso, ecc.):

1) *Criteri di ordine etiologico.* — Importante è la considerazione della natura della causa che determinò l'affezione, e della sede nella quale agì. Se per esempio nell'anamnesi si riscontri l'azione di un trauma (frattura vertebrale, ferita, urto, ecc., si dovrà considerare la sede in cui esso fu applicato. Se si tratta di sede lombare) specie della porzione superiore della colonna lombare, si presumerà una lesione della sostanza midollare (epicono o cono), se di sede lombare inferiore (porzione più bassa del segmento lombare) o sacrale, si presumerà una lesione di radici della coda. Allorchè, nell'assenza completa di una lesione violenta, ci si troverà di fronte ad un inizio subitaneo e brusco, si penserà alla esistenza invece di una affezione midollare.

Non insistiamo nella dimostrazione di questi enunciati, perchè la loro giustificazione è ovvia.

2) *Criteri di decorso.* — E' ammesso quasi come canone clinico che le lesioni della coda equina siano suscettibili di un progressivo miglioramento (vedi 1° caso personale), laddove un aggravamento progressivo dei sintomi denuncia quasi sicuramente la sede midollare dell'affezione. Veramente questo criterio è stato invalidato dalla famosa osservazione di Schultze, concernente il caso di Erb. Si trattava di un malato nel quale Erb aveva diagnosticato una affezione della coda equina, e nel quale, dopo sette anni, i sintomi non avevano subito alcun peggioramento, all'infuori di un'ulcera da decubito, che poi si era anche cicatrizzata; all' autopsia si trovò invece una lesione intraspinale. In un altro caso, Schultze ha visto una semplice lesione traumatica della coda equina, determinare la morte in capo a sette settimane.

Con tutto ciò, il criterio accennato, inteso con molta relatività, è lungi dallo aver perduto il suo valore presuntivo.

In ogni modo, la insidiosità dell'inizio, ed un decorso lento dell'affezione, faranno propendere per una lesione radicolare più che per una midollare.

II) *Intrinseci* (tratti cioè dell'esame dei segni obiettivi):

1) *Caratteri del dolore.* — Anzitutto la precocità nelle manifestazioni dolorose, che precedono i fenomeni di deficit motorio e sensitivo, farà presumere una affezione, almeno inizialmente, radicolare, più che midollare. L'assenza o la lievità dei dolori nella regione del sacro, dell'ano, dello scroto, della vescica, del perineo, dello sciatico, deporranno invece per una affezione midollare.

Anche la sede del dolore avrà notevole importanza; un dolore che si manifesti a livello della XII dorsale, e della I o II lombare, spontaneamente o dietro provocazione, che non si irradî nettamente agli arti inferiori, deporrà per un'affezione midollare in quanto che il dolore dovuto alle affezioni radicolari di solito affetterebbe una sede più bassa, e, spontaneo o provocato, si irradierebbe nettamente agli arti inferiori, esarcerbandosi anche in alcuni speciali decubiti.

Anche la diffusione del dolore può orientare verso la presunzione di una sede piuttosto che di un'altra. La disuguaglianza delle manifestazioni dolorifiche, fra un lato e l'altro, ad esempio, dovrebbe far propendere il giudizio verso un' affezione radicolare.

2) *Caratteri dei disturbi trofici.* — Tanto le lesioni della sostanza midollare che quelle delle radici possono dare atrofie muscolari. La precocità dell'apparizione di questo sintoma, colle relative modificazioni delle reazioni elettriche, la sua uguale o pressochè uguale distribuzione d'ambo i lati, saranno criterio favorevole all'ammissione di una affezione midollare, in quanto che le lesioni dei tronchi radicolari dànno atrofia di apparizione tardiva, che raramente affettano la tendenza alla simmetria o per lo meno alla bilateralità.

Anche la frequente, o quanto meno la precoce manifestazione di disturbi trofici cutanei (decubiti sacrali, escara glutea, ecc.) potrà orientare più facilmente verso una sofferenza del midollo spinale.

3) *Caratteri dei disturbi vescico-rettali.* — Importantissimo criterio è quello desunto dallo studio dei caratteri dei disturbi sfinterici.

Prendiamo ad esempio il caso di una incontinenza urinaria, e supponiamo che essa sia transitoria, e si manifesti in certe posizioni solamente, vale a dire nella stazione eretta (vedi casi clinici di Raymond), che abbia decorso oscillante, e proceda attraverso alternative di miglioramento e di peggioramento. Anzitutto questo decorso non si concilia bene colla ipotesi di una lesione nucleare (lesione degenerativa dei centri deputati alla innervazione motrice della vescica). Se poi la sensibilità vescico-uretrale fosse conservata, noi avremmo un criterio ulteriormente sfavorevole all'ipotesi di una lesione midollare, perchè il centro motore della vescica è posto in troppo immediata vicinanza di quelli della innervazione sensitiva della vescica e dell'uretra, per rendere ammissibile la dissociazione di cui parliamo.

Perciò la irregolarità e la ineguaglianza della incontinenza urinaria, con conservazione della sensibilità vescico-uretrale depongono per la esistenza di una lesione radicolare. Questo criterio presuntivo acquista anche maggiore importanza quando lo si voglia suffragare con una constatazione ed un ricordo anatomici. Infatti le radici sensitive e le radici motrici della vescica e del retto penetrano nel midollo terminale a due differenti livelli; il punto di penetrazione delle radici sensitive è

più elevato di quello delle radici motrici. Perciò è logico ammettere che una lesione radicolare possa produrre i disturbi motori della vescica senza determinare necessariamente quelli sensitivi.

Nello stesso modo, la conoscenza della topografia dei centri dell'innervazione sensitiva degli arti inferiori ci persuade a valutare un altro criterio: la dissociazione, cioè, fra i disturbi sensitivi della vescica, dell'uretra e quelli dell'ano. Il centro dell'innervazione sensitiva dell'ano risiede nel V segmento sacrale; quelli della vescica e dell'uretra risiedono invece nel II segmento sacrale. Una lesione nucleare, interessante la sostanza grigia sacrale in tutta la sua altezza, dovrebbe presumibilmente determinare una anestesia delle mucose della vescica, dell'uretra e del retto, sintomi che invece, isolati, possono benissimo essere attribuiti alle lesioni delle singole rispettive radici.

Perciò la dissociazione della anestesia vescico-uretrale da quella del retto depone più ragionevolmente per una affezione radicolare che per una midollare.

4) *Caratteri dei disturbi di deficit sensitivo.* — Vogliamo parlare qui delle ipoestesie, o delle anestesie, che quasi sempre fanno parte del quadro sintomatico di queste lesioni. Quello che si può dedurre dalla distribuzione e dalla forma della anestesia rientra nella considerazione di un elemento di carattere generale, cioè della *simmetria* dei sintomi. A questo proposito convien ricordare che noi non possiamo creare divisioni arbitrarie, come da alcuno si è proposto: simmetria dei disturbi motori o sensitivi — lesione midollare; asimmetria di essi — lesione radicolare. In linea generale la lesione midollare, come ben si comprende, si proietta all'esterno con una regolarità maggiore di distribuzione, che può giungere fino alla simmetria; e la lesione radicolare, potendo essere catalogata in una scala spaziale più estesa, dà luogo a manifestazioni periferiche più irregolari. Ma come si è osservata la unilateralità perfetta dei sintomi in casi di lesioni midollari, così si è notata la simmetria più tipica in casi di lesioni radicolari. Perciò questo criterio non esce dai limiti di una presunzione diagnostica, che in verità si va facendo più probativa quando invece della simmetria delle anestesie solamente, o solamente della paralisi, si indaghi la *coincidenza della simmetria* dei disturbi sensitivi coi disturbi motori. Questa coincidenza depone più ragionevolmente per una lesione midollare che per una radicolare.

L'esame critico che siamo venuti facendo fin qui dei cosidetti criterî di certezza, e di presunzione, ci deve persuadere sempre più di un fatto: che, cioè, nella valutazione di questi elementi di diagnostica differenziale noi non dobbiamo limitarci alla interpretazione singola, ma dobbiamo seguire un processo di utilizzazione e di eliminazione analitica, in fondo al quale potremo forse trovare se non la verità almeno la minima somma di errori possibili. Ed è questo processo che ci sforzeremo di seguire nello studio dei tre casi clinici di cui disponiamo, in due dei quali la diagnosi *in vitam* potè essere suffragata dal controllo anatomico.

CASO I. — *Lesione della coda equina (radici del rigonfiamento lombare e dell'epicono) di origine traumatica.*

A. R., di anni 28. Non si riscontra nell'anamnesi nessuna notizia che possa aver relazione coi fenomeni clinici attuali o trascorsi. L'11 ottobre fu colpita di

coltello alla regione dorso-lombare, e cadde subito a terra, per impotenza improvvisamente manifestatasi negli arti inferiori. Condotta in queste condizioni all'ospedale di San Giacomo, il dott. Della Vedova, che ne praticò l'esame, riscontrò quanto segue:

Sulla regione dorsale inferiore, a livello dello spazio compreso fra la XII vertebra dorsale e la I lombare, esisteva una ferita da punta e taglio della lunghezza di circa cm. 1 ½ a direzione trasversa, e margini netti, con tramite decorrente dal basso in alto e dall'esterno verso la linea mediana. In rapporto a detta lesione si osservava, come dato clinico, una notevole paresi dell'arto inferiore destro, anestesia cutanea della gamba e coscia destra, e marcate parestesie in ambedue gli arti. I rotulei erano esagerati, ed esisteva a sinistra clono del piede. Sospettandosi versamento sanguigno nell'interno dello speco vertebrale, che desse ragione dei sintomi descritti, si praticò una puntura lombare, e si estrasse liquido cefalo-rachidiano intimamente mescolato a sangue.

Nelle 48 ore successive i sintomi subirono una variazione. La paresi dell'arto inferiore destro si accentuò progressivamente e specie a carico del piede, che divenne del tutto paralitico; scomparve l'anestesia notata nella cute della gamba destra, nella quale invece si mostrarono parastesie varie (dolori folgoranti e urenti, formicolio, ecc.). I riflessi rotulei, all'inizio esagerati, tornati nelle prime 24 ore normali, si resero sempre più tardi nelle successive 24 ore; e nell'arto inferiore destro, se ne notò la scomparsa, dopo 48 ore. Il clono del piede, a sinistra, scomparve dopo 24 ore.

Intanto, dopo 24 ore dal trauma riportato, si stabiliva paralisi vescicale e dopo 48 ore, paralisi rettale. Avendosi con ciò fondati sospetti che gli effetti di una compressione si associassero a quelli di una vera e propria lesione midollare, si decise l'intervento chirurgico, che fu eseguito, la mattina del 13 ottobre, dai dottori Bertini e Della Vedova. La ferita cutanea si approfondava infatti, fra le masse muscolari della regione, con decorso obliquo dal basso all'alto, e da sinistra a destra, e strisciando sulla faccia sinistra dell'apofisi spinosa della XII dorsale, si insinuava col tramite nello spazio intervertebrale compreso fra l'XI e XII. Praticata la laminectomia della XI e XII vertebra dorsale si potè rilevare la presenza di una ferita lineare, trasversale, dell'involucro durale, situata all'altezza dell'XI spazio intervertebrale, lateralmente a destra, estesa per mm. 8, attraverso la quale gemeva liquido cefalo-rachidiano di apparenza normale, mentre i margini della ferita durale, per l'estensione di un centimetro circa in alto ed in basso, si mostravano edematosi e di colorito rosso-bluastro. Ampliato con una incisione longitudinale l'occhiello del sacco durale, si mise allo scoperto il midollo, nel quale lo strumento feritore aveva prodotto una incisione trasversale, interessando parzialmente il cordone posteriore ed il cordone laterale di destra senza interrompere la continuità dell'emiasse midollare. Si osservarono e si esportarono inoltre grumi sottodurali che comprimevano il segmento midollare corrispondente e si diffondevano per circa 1 centimetro in alto ed in basso della ferita.

Suturata la dura madre e praticata la solita toletta del campo operativo, si applicò uno stuello di garza nell'angolo inferiore della ferita per favorire eventualmente lo scolo di sangue raccolto, e si inviò a letto l'inferma.

Il decorso post-operatorio fu complicato da un processo suppurativo non intenso nè di lunga durata a carico del tramite operatorio. Persisterono lungamente i dolori di carattere folgorante e lancinante, irradiantisi dal sacro lungo gli arti inferiori. Anche i fatti motori migliorarono lentamente, e prima la paralisi della vescica e del retto: l'inferma che doveva essere sottoposta a cateterismo ogni sei ore cominciò a trattenere l'urina e le feci, e la tonicità degli sfinteri si ripristinò al punto che dopo circa tre mesi dal trauma, salvo un certo grado di stipsi e di difficoltà di trattenere l'urina al manifestarsi dello stimolo riflesso, nulla era rimasto ad attestare della primitiva abolita funzione dei centri-vescicale e rettale. Simile miglioramento progressivo si notò anche a carico dei movimenti degli arti inferiori, tanto che un esame obiettivo praticato a sei mesi di distanza dalla lesione (mancano esatte osservazioni intermedie) fece osservare quanto segue :

I movimenti attivi delle coscie sul bacino erano possibili d'ambo i lati; di

quelli delle gambe sulle coscie era completa l'estensione, ma la flessione si compieva fino ad angolo retto. I movimenti del piede erano quasi aboliti; ambedue i piedi erano in estensione forzata, e a destra solamente era possibile una leggera flessione dorsale. Le dita, tanto a destra che a sinistra, potevano essere portate in flessione, ma non in estensione; questo movimento del resto si compieva anche meglio a destra. La motilità passiva era completa nelle coscie e nelle gambe; nei piedi era limitata l'estensione delle dita ed anche la flessione dorsale, per contrattura dei muscoli surali. I riflessi rotulei ed il clono del piede erano assenti bilateralmente. L'esame della sensibilità, sommariamente, presentava: per l'arto inferiore sinistro, anestesia tattile e dolorifica nel piede, ipoestesia tattile nella regione anteriore della gamba e tattile e dolorifica nella posteriore, ed anestesia dolorifica e tattile nella regione posteriore della coscia, dal poplite alla radice di questa, prolungantesi anche sulla cute della metà interna della natica, dove la puntura delle spillo destava una intensa sensazione di vellichio urente irradiantesi fino al coccige. Per l'arto inferiore destro si aveva iperestesia tattile alla regione plantare, ipoestesia tattile e dolorifica nella dorsale del piede, come anche nella gamba.

L' esame elettrico, praticato nella stessa epoca, fece constatare eccitabilità scarsa, d'ambo i lati, alla stimolazione diretta faradica dei gruppi muscolari interessati, con reazione però più pronta a destra; alla stimolazione diretta galvanica contrazione alla chiusura dell'anode più intensa e pronta che alla chiusura del catode.

In queste condizioni la malata, non essendo in grado ancora di uscire dall'ospedale, fu trasferita dal reparto chirurgico che occupava ad un reparto medico dell'ospedale di San Giovanni, dove rimase circa cinque mesi (maggio-ottobre 1902). Durante questa epoca fu praticato su di essa un completo esame, i cui risultati brevemente riferisco.

A carico della gamba sinistra si notava una modica ipotrofia (la misurazione a 13 cm. dall'orlo inferiore della rotula dava una circonferenza di 30 cm. a sinistra e di 31 a destra). Nella posizione abituale dell'inferma ambedue i piedi erano in marcata posizione equina. Dei movimenti passivi, che altrove erano completi e possibili, solo la flessione dorsale dei piedi si presentava difficile e appena possibile per lo stato di contrattura dei muscoli della sura, e più a destra che a sinistra. Lo stesso difetto motorio si palesava nei movimenti attivi, e in più anche a carico delle dita. L'andatura era tipicamente a *steppage*. L'inferma per camminare doveva fare uso di un apparecchio che le teneva fissi ad angolo retto i piedi sull'asse delle gambe, ed appoggiarsi ad un sostegno. I riflessi plantare, rotuleo, surale, erano assenti d'ambo i lati; c'era clono del polpaccio a destra. Gli sfinteri funzionavano normalmente, se ne eccettui un certo ritardo nella evacuazione ed una tal quale difficoltà nel non obbedire subito allo stimolo dell'urinazione. La eccitabilità elettrica faradica e galvanica erano diminuite da ambedue i lati, ma più a sinistra. La distribuzione dei disturbi della sensibilità era quasi identica alla topografia antica, nel perineo esisteva una piccola zona ovalare di anestesia completa, lateralmente al grande labbro sinistro, fino alla radice della coscia. Nessun disturbo trofico; nè alterazioni subiettive notevoli della sensibilità, che si limitavano, in quest'epoca, a lievi dolori fuggevoli lungo gli arti, ed a formicolio e torpore intermittente degli stessi.

Anche in questa sua permanenza nell'ospedale di San Giovanni, l'inferma migliorò notevolmente, tanto che all'uscita la deambulazione, sebbene con difficoltà, poteva compiersi per un certo tratto. Da allora, non se ne potè più seguire il decorso, fino a che, sofferente per una affezione pleurica, e non potendo più camminare per alcune ulcerazioni sopravvenute a carico di alcune dita dei due piedi, essa si ripresentò, di nuovo, nel gennaio del seguente anno, all'ospedale di San Giovanni.

L'esame, ripetuto, dette i seguenti risultati:

In posizione di riposo, quando l'inferma è seduta sul letto, ambedue i piedi assumono una marcata posizione di equinismo ed hanno le punte leggermente rivolte all'indentro. Non si notano colorazioni anormali nè lesioni di sorta della cute delle coscie e delle gambe. Invece sulla faccia interna dell'alluce del piede sinistro, il quale è ingrossato *in toto* e presenta l'unghia leggermente ispessita e di colorito

brunastro, si nota una perdita di sostanza quasi circolare, a bordi irregolari e sfrangiati, che nella porzione posteriore del suo orlo assumono un aspetto rotondeggiante e grigiastro. Da questa apertura da cui emana poco pus fetido e qualche cencio necrotico fuoriesce, si penetra in una cavità della grossezza di una nocciuola, formata a spese della sostanza ossea di cui nella medicatura si elimina un sequestro grosso come un cece, e dei tessuti molli periosteali. L'orificio della perdita di sostanza è della grandezza di una moneta da due centesimi circa. Le unghie delle altre dita sono anche esse di colorito rosso-brunastro.

Sulla faccia esterna dello stesso piede, a livello della base del dito mignolo, si vede un'altra perdita di sostanza della grandezza di una moneta da un centesimo, a bordi anche essi sfrangiati, per la quale si penetra in una cavità da cui fuoriescono cenci necrotici grigiastri, e, nella prima medicatura, due sequestri, di cui uno, come si riconosce dalla faccetta articolare, appartiene alla porzione prossimale della prima falange.

A carico del piede destro si osserva una paronichia ulcerosa dell'alluce. Le unghie delle altre dita conservano il colorito normale.

Le ulcerazioni descritte non sono dolenti spontaneamente, e, meno quest'ultima, nemmeno durante la medicazione.

L'inferma dice che, in ordine di tempo, le lesioni dei piedi si iniziarono prima sul dorso dell'anulare del piede sinistro, dove oggi non residua che una non estesa cicatrice (l'ulcerazione sarebbe ivi giunta a mettere a nudo la superficie ossea); poi al mignolo, poi dopo pochi giorni all'alluce del piede destro. Tutte le lesioni cominciarono subdolamente senza disturbi vasomotori, nè della sensibilità subiettiva, con la comparsa di flittene contenenti liquido citrino chiaro, che, rompendosi, lasciarono scoperto il derma con una superficie che andò trasformandosi in ulcerazione torpida, ed approfondandosi fino a giungere allo stato attuale.

La semplice ispezione fa rilevare differenze non molto notevoli della nutrizione dei due arti; e la misurazione dimostra una leggera ipotrofia dell'arto sinistro, da 1 a 2 centimetri.

Tutti i movimenti passivi delle coscie sul bacino e delle gambe sulle coscie, sono possibili, e non presentano resistenze apprezzabili, tanto a destra che a sinistra. Limitatissima però è la flessione dorsale del piede, e molto più a destra che a sinistra; possibili, per quanto limitate, l'adduzione e l'abduzione di ambedue i piedi.

Dei movimenti attivi, invece, si compiono benissimo tutti quelli che riguardano il sollevamento, l'abbassamento, la rotazione e l'adduzione ed abduzione della coscia sinistra; lo stesso si dica dei movimenti della gamba sulla coscia. Estremamente limitata è la flessione dorsale del piede, il quale si allontana solo di poco dal suo notevole equinismo: l'estensione di esso è però ancora discretamente possibile, oltre il limite segnato dalla permanente posizione di equinismo. Impossibile è l'adduzione, e limitata l'abduzione. Dei movimenti delle dita del piede non è consentita che la flessione plantare.

L'escursione della coscia destra sul bacino è possibile in tutti i sensi: solo il sollevamento di essa desta nel gruppo muscolare anteriore e nei muscoli della sura un lieve grado di contrattura dolorosa. I movimenti della gamba sulla coscia sono tutti consentiti: di quelli del piede è limitata solo la flessione, ed in grado quasi uguale al piede sinistro: possibile del resto è in misura identica ad esso, l'estensione, e possibili l'adduzione, l'abduzione, la flessione dorsale e plantare di tutte le dita.

Tutti questi movimenti sono compiuti con perfetta coordinazione. La forza muscolare presenta differenze di poco rilievo d'ambo i lati: e l'inferma accusa e dimostra più pronta esauribilità a sinistra che a destra.

Il riflesso cutaneo plantare è abolito tanto a destra che a sinistra. Il riflesso rotuleo è abolito anche esso d'ambo i lati. Il riflesso achilleo è appena apprezzabilmente conservato a destra, abolito a sinistra. Non esiste clono del piede. La malata però racconta che quando è seduta, frequentemente, appena poggia sul terreno la pianta del piede destra, talvolta anche senza che sollevi il tallone dal suolo, la gamba viene invasa da una vivace contrazione ritmica che dura lungamente. Tale contrazione si può benissimo provocare, mettendo rapidamente in estensione

forzate il piede destro, a gamba però semiflessa sulla coscia: allora si desta un vivacissimo clono del polpaccio.

Il cammino è possibile; ma l'inferma deve sollevare molto più del normale gli arti inferiori, e più il sinistro che il destro, perchè i piedi non tocchino il suolo con la punta; l'andatura cioè è *a steppage*. Si esaurisce presto, e non può procedere con discreta sicurezza se non appoggiata ad un bastone.

Le condizioni della funzionalità della vescica sono ottime. Il getto dell'urina è normale per forza, e continuo; l'inferma ne avverte bene il passaggio, e può influire sulla evacuazione riflessa della vescica per impedirla o trattenerla, sebbene per non molto tempo. Normale è la funzione del retto.

Quanto allo stato delle funzioni sessuali, non si possono, come è noto, avere importanti ragguagli; pure la malata confessa che il desiderio sessuale è di molto diminuito, e l'orgasmo è più tardo e meno intenso.

L'esame della sensibilità fornisce dati di grande interesse diagnostico. La sua topografia è nettamente a tipo radicolare, e l'anestesia comprende tutti i modi della sensibilità superficiale. Sull'arto sinistro, anteriormente, l'anestesia occupa tutta la gamba fino al suo terzo superiore, a circa quattro dita trasverse sotto l'articolazione del ginocchio, per risalire però lungo la faccia esterna dell'arto fino all'incirca al 3° medio dell'anca. Posteriormente l'anestesia occupa tutta la gamba, e risale in alto, sulla faccia posteriore della coscia, delimitando una zona che ne occupa la porzione centrale e che rimonta, oltrepassando la piega della natica, ed estendendosi in forma di un quadrilatero irregolare sulla superficie della natica stessa. Nell'arto destro l'anestesia occupa tutta la gamba, lasciando intatta una zona corrispondente posteriormente al tallone e alle regioni retro e sotto malleolari; in alto si termina con una linea quasi retta a livello della linea articolare del ginocchio.

Normale è la sensibilità delle mucose dell'ano e della vulva, del contorno anale e delle grandi labbra, salvo una zona di anestesia che si estende per circa 3 dita trasverse all'infuori del grande labbro sinistro e va a congiungersi con l'anestesia già descritta nella faccia posteriore della coscia sinistra.

I cerchi di Weber sono apprezzabilmente ingranditi; non trascurabili gli errori di localizzazione.

Mantenuto invece è il senso degli atteggiamenti segmentarî, d'ambo i lati. La sensibilità ossea è assente dalle ginocchia in giù, tanto a destra che a sinistra, meno le dita del piede sinistro.

L'esame elettrico dà: forte diminuzione della eccitabilità galvanica e faradica a sinistra, maggiore sull'estensore comune lungo delle dita e tibiale anteriore; a destra solo modica diminuzione dell'eccitabilità galvanica e faradica.

Non accennando a guarigione la ulcerazione descritta a carico dell'alluce sinistro, l'inferma è stata sottoposta a disarticolazione dell'alluce e resezione della testa del primo metatarso. La guarigione si è avuta nei limiti normali.

(*Continua*).

II.

Ospedale al Policlinico Umberto I - VI Padiglione
diretto dal prof. V. Ascoli

Contributo alla conoscenza delle forme atipiche della sclerosi multipla

per il dottor PAOLO ALESSANDRINI

Il concetto clinico della sclerosi multipla, creato dallo Charcot, si è andato man mano estendendo, per opera dapprima dello stesso Charcot, che, col nome di « formes frustes », indicò alcune forme di sclerosi, in cui la triade sintomatica caratteristica, rappresentata dal tremore intenzionale, dal nistagmo e dalla parola scandita, o mancava, o diveniva di secondaria importanza rispetto ad altri sintomi che dominavano il quadro morboso. Col progredire però dell'osservazione nosografica si è veduto che le forme fruste di sclerosi a placche superano in frequenza le forme classiche, e si può anzi affermare che i sintomi, considerati dallo Charcot come essenziali, nello stadio iniziale per lo più mancano. Furono perciò enunciati dei criteri che permettessero la diagnosi di questa malattia fin dal suo insorgere; essi hanno valore solo in un numero limitato di casi. Il criterio fondamentale per riconoscere la malattia resta quindi il solo decorso, giacchè alcune volte la sclerosi multipla mentisce per lungo tempo un'altra affezione, ma poi insorgono i sintomi più o meno caratteristici di essa: ciò non ostante esistono dei casi la cui diagnosi si fa solo all'autopsia.

È appunto la particolarità del decorso che ha indotto il prof. Ascoli a farmi illustrare il caso seguente.

S... C..., di anni 46, contadino, celibe.

Padre morto di vecchiaia; la madre pare avesse ascite ed una piaga profonda in una gamba; due fratelli e sei sorelle in buona salute. Fino a 25 anni nessuna malattia, neppure venerea o sifilitica. L'infermo non è stato mai eccessivo bevitore. A 25 anni contrasse febbri di malaria, che gli continuarono per tre mesi circa e che guarirono con chinino. Dopo stette benissimo per due o tre anni.

Verso i 28 anni ebbe a soffrire per alcuni mesi, nell'inverno, dolori alla spalla sinistra, senza gonfiore, nè febbre: il dolore si accentuava di notte e diveniva talora molto intenso: di giorno però lavorava. I dolori si ripeterono pure nell'inverno seguente, sebbene attenuati. Poi è stato sempre bene fino verso i 32 anni: verso questa età si accorse che, dopo lunghe camminate (8-10 chilometri) la gamba destra gli si irrigidiva e gli si indeboliva. Un po' di riposo bastava per far cessare questi disturbi. Durante parecchi anni andò aumentando l'incapacità a fare lunghe camminate; una diecina d'anni fa dice che camminava con la gamba destra tesa. Un sanitario notò che accennava a falciare. L'infermo però potè attendere ai lavori campestri (zappare); però poco poteva camminare e sempre a gamba tesa. Nel riposo poteva piegare la gamba ed eseguire discretamente tutti i movimenti. Non aveva dolori al dorso, nessun disturbo della vescica e del retto ed a carico dell'arto inferiore sinistro.

I disturbi a carico dell'arto inferiore destro andarono però talmente aumen-

tando, che fu costretto a smettere di lavorare. Sei anni fa cominciò ad avvertire dolore alla regione lombare lungo la colonna vertebrale ed insieme con esso una debolezza e rigidità anche a carico dell'arto inferiore sinistro, nonchè una certa difficoltà alla minzione e stipsi ostinata. Il dolore cessava nel riposo, ma nei movimenti era molto intenso: fin dall'inizio aveva carattere di cintura, poi si estese lungo gli arti inferiori. Questi disturbi andarono talmente aumentando, che, circa tre anni fa, fu costretto a mettersi in letto e solo con estrema difficoltà poteva alzarsi e fare qualche passo: il malato cadeva facilmente, ed a ciò contribuiva, oltre al dolore ed alla debolezza, anche talora uno spasmo tonico che insorgeva a carico dei flessori della gamba e della coscia.

La stipsi è talmente aumentata, che all'epoca presente ha il beneficio dell'alvo appena ogni otto o dieci giorni e solo in seguito a purganti e clisteri. Ha pure difficoltà ad urinare.

All'epoca dell'esame ha quasi costantemente un dolore alla regione lombare con irradiazioni lungo gli arti inferiori; ha spesso parestesie lungo gli arti e al torace, specialmente a sinistra, in forma di formicolio o senso di freddo.

Non ha avuto mai febbre, cefalea, vomito, scosse fibrillari, non vertigini.

Esame obbiettivo. (Agosto 1906). — Individuo di costituzione scheletrica e muscolare più sviluppata di quello che non sia normalmente.

Integri i movimenti dei globi oculari sia nell'esplorazione mono-che binoculare.

Perfettamente conservata la motilità volontaria dei muscoli innervati dal faciale superiore ed inferiore. La lingua non è deviata, nè atrofica; è mobile in tutte le direzioni; può essere ben protrusa ed è animata di quando in quando da lievi scosse oscillatorie, solo se l'infermo persiste a lungo nella protrusione. Verso la punta, sui bordi, si notano delle incisure non molto accentuate. L'ugola ed il palato molle non sono deviate e sono perfettamente mobili. Nessuna traccia di atrofia a carico dei pilastri anteriori e posteriori.

I movimenti attivi del collo sono tutti possibili e completi; quelli passivi non oppongono resistenza alcuna.

L'infermo non è capace di passare spontaneamente dalla posizione supina a quella seduta, causa l'immobilità degli arti inferiori; vi riesce se è sorretto validadamente per le braccia, non può, nemmeno aiutato nel modo suddetto, rimanere a lungo in tale posizione seduta, perchè dice che « si sente tirare la pelle della spina dorsale ».

Gli arti superiori hanno delle masse muscolari considerevolmente sviluppate, ma il tono dei muscoli è alquanto inferiore al normale: non si notano tremori o movimenti fibrillari, non atteggiamenti speciali o posizioni viziose. Tanto a destra che a sinistra tutti i diversi movimenti attivi nei vari segmenti dell'arto sono perfettamente compiuti fin nel loro estremo limite; i movimenti passivi sì a destra che a sinistra non oppongono la più piccola resistenza; si nota solo però in principio una certa difficoltà a compierli, per il fatto che il paziente non riesce a mettere le membra superiori in istato di completo rilasciamento. La forza muscolare bruta è ottima; però al dinamometro si ha: destra = 23, sinistra = 23.

Gli arti inferiori non mostrano traccia di atrofia; giacciono immobili e stesi nel piano del letto col piede cadente e ruotato all'esterno (specie il sinistro). Il tono dei muscoli è alquanto inferiore alla norma. La misurazione al terzo medio della coscia dà a destra cm. 46 ½, a sinistra cm. 46 ½; al terzo medio della gamba dà a destra cm. 31.1, a sinistra cm. 31.1.

L'arto inferiore destro è incapace di compiere qualsiasi movimento attivo tanto colla coscia, che colla gamba o piede; coll'arto inferiore sinistro il paziente non è capace di compiere altro che un lieve e scarso movimento di flessione della gamba sulla coscia e un movimento di rotazione all'interno di tutto l'arto *in toto*. Nel piede sinistro la mobilità attiva è ridotta solo alla leggera flessione ed estensione delle dita.

I movimenti passivi tanto a destra che a sinistra offrono una resistenza considerevole, che si riesce a vincere solo con grande sforzo. Tale resistenza, che pure è un po' maggiore a sinistra, va diminuendo dall'estremo prossimale a quello distale degli arti stessi, tanto che nei piedi si può dire quasi nulla.

La forza muscolare è abolita negli arti inferiori.

Riflessi. — A destra il riflesso plantare manca; a sinistra è un poco vivace e si manifesta in forma di retrazione del piede.

Il sintomo di Babinski è presente d'ambo i lati, ma più manifesto a destra.

Riflesso achilleo presente e pronto a destra, vivacissimo a sinistra. Rotulei pronti d'ambo i lati, ma più a sinistra; da ambedue le parti si provocano anche percuotendo sull'apice della rotula.

A destra clono del piede che presto si esaurisce; a sinistra clono del piede evidente e duraturo.

Presenti d'ambo i lati i fenomeni d'Oppenheim e di Mendel.

Riflessi cremasterici assenti. Riflessi epigastrici e addominali presenti, ma fiacchi a destra, a sinistra assenti. Dei riflessi tendinei superiori a destra esistono tutti, meno l'ulnare; a sinistra sono tutti presenti e vivaci.

Iridi uguali e di ampiezza media, ben reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Sfinteri. — L'infermo presenta una stipsi ostinata e difficoltà nell'emettere l'urina, mai ha avuto ritenzione.

Sensibilità. — Le impressioni tattili, termiche e dolorifiche per il caldo e per il freddo sono percepite egualmente e bene in tutte e due le metà del corpo, fatta eccezione di una zona a fascia nella coscia sinistra lungo la sua regione esterna, limitata in alto da una linea situata nel terzo superiore della coscia e in basso da un'altra che interseca la rotula.

In questa zona tutte e tre le forme di sensibilità sono avvertite meno bene che a destra.

La compressione dei tronchi nervosi periferici non è dolorosa; dolorosa riesce invece la pressione sulla apofisi spinosa delle vertebre dorsali inferiori, delle lombari e delle sacrali.

Sensi specifici integri.

Linguaggio e psiche normali.

Deambulazione. — L'infermo da solo non può camminare; se è sostenuto, ha una deambulazione tipica paretico-spastica; procede a piccoli passi strisciando i piedi e si stanca dopo pochi passi; il tronco è curvo in avanti e gli arti inferiori sono leggermente flessi.

Esiste il sintoma di Romberg.

Esame elettrico: negativo.

Puntura lombare: negativa.

Esame degli organi interni: negativo.

***

Le condizioni dell'infermo restarono quasi immutate per circa un paio d'anni. dolori andarono un po' diminuendo; però la paralisi degli arti inferiori divenne completa ed insorse una contrattura in flessione, che, dapprima transitoria, divenne poi permanente, e per vincerla occorrevano grandi sforzi. La stipsi andò aumentando; così pure la difficoltà ad emettere l'urina, e l'infermo fu dovuto talvolta sottoporre al cateterismo vescicale. Inoltre si cominciò a notare una rilevante atrofia a carico delle masse muscolari degli arti specialmente superiori.

Rimase in queste condizioni fino all'aprile scorso (1909), vale a dire circa tre anni dal primo esame; il 17 aprile, nel pomeriggio, fu colpito da un ictus convulsivo accompagnato da perdita di coscienza, con scosse prevalentemente cloniche quasi esclusivamente a carico degli arti superiori; il paziente ebbe pure emissione di bava dalla bocca, non però perdita di feci od urina.

Alla visita del pomeriggio si mostrò disorientato ed accusò una violenta cefalea. Questi disturbi andarono attenuandosi nei giorni successivi, e allora si praticò un secondo esame obbiettivo completo, che dette i seguenti risultati:

Lieve ptosi sinistra. Normali i movimenti oculari sia all'ispezione monoculare che binoculare; però nei movimenti di lateralità si notano notevoli scosse nistagmiformi, ampie, ritmiche, orizzontali.

Nulla a carico dei movimenti dei muscoli innervati dal facciale, nulla a carico dei movimenti del collo. Lingua protrusa leggermente deviata a sinistra, animata

da scosse fibrillari; possibili però tutti i suoi movimenti. Nulla a carico dei movimenti di masticazione e deglutizione. Non disartrie; tendenza però ad una favella un po' lenta.

A carico degli arti superiori risalta all'occhio l'atrofia rilevantissima delle masse muscolari specialmente dell'avambraccio. Non esistono movimenti fibrillari; esistono lievi tremori a mani protese.

La resistenza ai movimenti passivi è un po' aumentata in tutti i segmenti. I movimenti sono tutti possibili, sebbene alquanto limitati; è impossibile a sinistra solo l'opposizione del pollice col mignolo. La forza muscolare è molto scarsa. Dinamometro: destra 10, sinistra 7.

L'eccitabilità elettrica si dimostra normale sia nei tronchi nervosi che sui muscoli; in tutti i muscoli non pare che esista neppure una diminuzione dell'eccitabilità.

A carico degli arti inferiori risalta subito una esagerata flessione della coscia sul bacino e della gamba sulla coscia: il piede è in iperestensione.

Non esistono tremori o movimenti fibrillari.

Le masse muscolari sono flaccide e atrofiche; la misurazione dà al terzo medio della coscia a destra cm. 32, a sinistra 30; al terzo medio della gamba a destra cm. 22, a sinistra 25.

La resistenza ai movimenti passivi è notevolmente aumentata ed è necessaria una notevole forza per vincere la contrattura.

I movimenti attivi sono del tutto aboliti in tutti i segmenti.

L'esame elettrico non fa rilevare nulla di anormale.

Dei riflessi persiste il Babinski e l'Oppenheim; non è possibile provocare gli altri per lo stato di contrattura. Cremasterici e addominali assenti. Negli arti superiori i riflessi sono scarsi d'ambedue i lati.

Nulla a carico delle iridi.

Esistevano ancora notevoli sintomi dolorifici specialmente a carico degli arti inferiori. Nessun disturbo a carico della sensibilità pallestesica; lieve diminuzione della tattile, termica e dolorifica in corrispondenza dei piedi.

A carico dei sensi specifici il paziente accusava una lieve ambliopia, ma l'esame oftalmoscopico non fece rilevare nulla di anormale.

A carico degli sfinteri i sintomi erano talmente aumentati, che la ritenzione d'urina divenne completa, e l'infermo fu dovuto sottoporre al cateterismo circa tre volte al giorno; nonostante però le cautele antisettiche, non tardarono a manifestarsi i segni di una cistite, seguìta a breve distanza da quelli di una pielonefrite, contro cui non valsero i rimedi locali e generali.

In mezzo ai sintomi di crescente urinemia, tra cui predominò uno stato di confusione mentale, che durò vari giorni, il paziente cessò di vivere il 15 giugno. Un esame dal fondo dell'occhio praticato qualche giorno prima della morte fece rilevare una papillite bilaterale.

Non si potè eseguire l'autopsia completa: si riuscì solo ad estrarre una parte del midollo spinale, il cui esame ci confermò la diagnosi di sclerosi a placche già ventilata in vita.

Si trattava di una sclerosi a placche. Il numero delle placche andava aumentando dall'alto al basso. È impossibile dare una descrizione della topografia delle placche di sclerosi per l'estrema variabilità secondo le diverse altezze; citeremo solo la predilezione della sclerosi per i cordoni laterali, specialmente nella porzione lombare della midolla. In corrispondenza dei cordoni posteriori le placche sono distribuite specialmente nel centro ovale di Flechsig. In certi punti è notevole la simmetria delle placche.

L'esame istologico a livello del rigonfiamento cervicale non si è potuto praticare, perchè dal midollo si estrasse solo la porzione dorsale e lombare. Lo scopo precipuo di un esame accurato istologico sarebbe stato quello di cercare una spie-

gazione dell'atrofia della massa muscolare degli arti superiori non accompagnata da reazione degenerativa. Prescindendo dal fatto dell'impossibilità di ottenere tutto il midollo, un esame minuzioso istologico poco avrebbe contribuito alla soluzione del problema, giacchè le eventuali alterazioni potevano pure essere in rapporto collo stato uremico subacuto del malato, e quindi era difficile discriminare ciò che si doveva ai due ordini di fattori. In un esame dettagliato degli altri segmenti del midollo, praticato con vari metodi e specialmente col metodo di Nissl, ha fatto rilevare lesioni di carattere cronico in tutto l'ambito midollare, quali atrofie e scomparsa delle cellule gangliari: prevalevano però lesioni a carattere acuto, quali la cromatolisi totale, lo stato lacunare, ecc.

Per spiegare l'atrofia muscolare a carico degli arti inferiori non c'è bisogno di ricorrere a ipotesi speciali. Noi sappiamo che in molte paraplegie spasmodiche di origini diverse i muscoli contratturati subiscono dopo un certo tempo una atrofia manifesta, senza che sia possibile di trovare all'autopsia una lesione apprezzabile delle cellule delle corna anteriori corrispondenti. Il Déjérine anzi non ha rilevato neppure alterazioni a carico dei nervi motori corrispondenti.

Lejonne recentemente attribuiva le amiotrofie della sclerosi a placche ad una lesione atrofica delle grandi cellule radicolari anteriori, caratterizzata nel primo stadio dalla diminuzione di numero e di volume dei cromatofori, dall'invasione del corpo cellulare da un grande ammasso pigmentario, dall'assottigliamento dei prolungamenti, di cui il numero e la lunghezza sono diminuiti; in un grado più accentuato dalla riduzione degli elementi che vengono a costituire un ammasso di pigmento con o senza nucleo, inoltre, un'atrofia semplice delle radici anteriori. Egli conclude che queste alterazioni non differiscono che per l'intensità da quelle che si osservano nelle poliomieliti anteriori croniche.

Questo concetto si rannoda colle vedute recenti sulla genesi delle poliomieliti in genere; oggi si tende ad ammettere che le poliomieliti in genere si sviluppano spesso su di un terreno di predisposizione congenito, per cui talora prendono a recidivare. Fanno prova di ciò le amiotrofie tardive consecutive alla paralisi spinale infantile. Ora nulla di più probabile che questa speciale vulnerabilità alle comuni cause occasionali sia provocata anche da fattori acquisiti. L'enorme iperplasia della neuroglia, che nei miei preparati risalta, anche indipendentemente dalle placche di sclerosi, specialmente nella sostanza grigia, non può non modificare la nutrizione e quindi la resistenza degli elementi nervosi.

Nel nostro caso il fatto che risalta anzitutto all'attenzione è la particolarità del decorso. Ci troviamo in presenza di un caso di sclerosi a placche, che per circa 11 anni ha mentito perfettamente una paralisi spinale spastica. Queste osservazioni, benchè rarissime, vengono in qualche modo ad infirmare il concetto della paralisi spinale spastica come entità clinica a sè, la quale non sarebbe altro che l'equivalente clinico di una interruzione delle vie di conduzione motoria, poco importa se prodotta da processi spinali o cerebrali di natura varia. La presenza dei lievi disturbi sensitivi specialmente all'inizio, come pure lievi disturbi degli sfinteri, sono stati anche osservati nella forma così detta essenziale della paralisi spinale spastica. I casi analoghi nella letteratura non sono rari; però i sintomi caratteristici della

sclerosi a placche insorsero di regola dopo 2-3 anni. Il Müller cita un caso di sclerosi multipla, in cui i sintomi di paralisi spinale spastica durarono circa 13 anni, prima che insorgessero i sintomi tipici della sclerosi a placche. In un caso (Gwebber) la sindrome di paralisi spastica dominò per 16 anni. È interessante notare che nelle forme di sclerosi a placche che simulano per un tempo più o meno lungo una paralisi spinale spastica non esistono quelle remissioni ed esacerbazioni così caratteristiche della sclerosi a placche, ma il decorso è invece lentissimamente progressivo. In queste forme è abbastanza frequente un'atrofia rilevante della muscolatura degli arti superiori, come nel nostro caso, che faceva pensare ad una sclerosi laterale amiotrofica. E ciò convalida sempre più il concetto diagnostico di paralisi spinale spastica che si era formulato, giacchè il passaggio della paralisi spinale spastica in sclerosi laterale è molto frequente.

È degno di menzione il fatto, su cui ha attirato l'attenzione il Müller, che nella paraplegia spastica dipendente da sclerosi a placche predomina il tipo di contrattura in flessione. Negli stadi terminali può aversi il tipo di contrattura in estensione, o per emorragie o rammollimenti cerebrali sopravvenuti, o per degenerazione secondaria delle vie piramidali. È frequente anche l'ipertonia degli adduttori della coscia: le ginocchia vengono così talmente ravvicinate e così premute tra loro, che solo con grande sforzo si possono allontanare, e perciò è necessario, per evitare decubiti, d'interporvi un cuscinetto di ovatta. Anche nel nostro caso lo spasmo degli adduttori era molto accentuato.

Anche nella articolazione del piede il nostro caso si comporta come gli altri, cioè prevaleva la flessione plantare con formazione di un piede in lieve atteggiamenso equino-varo. Nella paralisi spinale spastica predomina il tipo di contrattura in estensione.

I disturbi dell'andatura nella sclerosi a placche furono studiati specialmente dall'Oppenheim; sono svariati, però, per la forma a tipo di paraplegia spastica, vi è una classica andatura paretico-spastica in primo tempo, poi la deambulazione diviene impossibile; nella paralisi spinale spastica, invece, il malato si mantiene in grado di camminare fino agli ultimi stadi. Per lo più però la forma paretico-spastica non è mai pura come nel nostro caso; si aggiunge di regola un leggero grado di atassia, e quindi il quadro morboso corrispondente è quella della sclerosi combinata; talora si accompagna un lieve tremore.

È notevole nel nostro caso la presenza del sintomo di Romberg indipendentemente da qualunque disturbo sensitivo obbiettivo. Questo fatto è stato già messo in rilievo da altri autori e può anche dipendere dagli spasmi muscolari e dalla difficoltà di regolare l'equilibrio che ne consegue.

Un'osservazione che dobbiamo al Müller è che in queste forme di paralisi spinale spastica, dovute a sclerosi multiple, i fatti cerebrali o bulbari non si presentano che raramente e molto tardivamente.

L'unico criterio che si ha in questi casi per sospettare la sclerosi a placche sono i lievi disturbi sensitivi e vescicali che si hanno in primo tempo, mentre nella paralisi spinale spastica questi disturbi si hanno di regola solo nel periodo terminale. Questo criterio, che nella massima parte dei casi ha valore, e il nostro

è uno di questi, non sempre però è efficace, giacchè sono stati descritti dei casi in cui la paralisi spinale spastica decorre con lievi disturbi sensitivi e vescicali fin dal primo periodo, specialmente la così detta paralisi spinale spastica sifilitica; inoltre esistono le così dette sclerosi combinate, in cui i sintomi sensitivi possono essere rilevanti fin dall'inizio. Esistono inoltre dei casi di sclerosi a placche in cui mancano completamente i sintomi sensitivi, raramente però i lievi disturbi a carico degli sfinteri.

Riguardo ai disturbi della sensibilità, che nel nostro caso furono abbastanza rilevanti, specie all'inizio, le opinioni al giorno d'oggi sono differenti da quelle antiche. Lo Charcot e la sua scuola misero appunto in rilievo il fatto della completa integrità della sensibilità nella sclerosi a placche nonostante talora notevoli disturbi motori. L'Oppenheim fu il primo a rilevare che i casi che decorrono senza alterazioni sensitive sono invece molto rari. Però, come ha notato Jeremias, i disturbi sensitivi della sclerosi a placche ad un esame grossolano sfuggono; essi, come dice il Müller, hanno spesso il carattere di un fenomeno straordinariamente labile in intensità ed in estensione, con prevalenza all'estremità distale degli altri. Per riconoscerli sono necessari ripetuti esami. Sono sempre più frequenti i fenomeni sensitivi subbiettivi che non gli obbiettivi. Nel nostro caso i fenomeni obbiettivi furono solo transitori e comparvero poi nel periodo terminale solo con una lieve ipoestesia tattile, termica, dolorifica, ma i subbiettivi permanenti; anzi all'inizio furono molto rilevanti. I dolori dell'ultimo periodo sono forse da mettersi in rapporto con le contratture e colla lunga degenza in letto. Sebbene raramente, nella sclerosi multipla sono stati descritti dolori a carattere lancinante e molto intensi, specialmente localizzati alla regione lombare e agli arti inferiori, che fanno, se iniziali, sospettare una tabe. Le parestesie, che pure sono molto frequenti nella sclerosi multipla, nel nostro caso sono state accentuate specialmente all'inizio della malattia.

Non ho potuto rilevare durante tutto il decorso della malattia alcun disturbo del senso di posizione delle membra o della vibrosensibilità, il che sta a dimostrare che la sensibilità profonda era integra, nonostante che questa, secondo l'esperienza degli autori recenti, verrebbe costantemente ad essere alterata nella sclerosi a placche del tipo spinale.

Nel nostro caso è degna inoltre di menzione la scomparsa precoce dei riflessi addominali, questo sintomo su cui lo Strümpell ha richiamato tanto l'attenzione per il valore diagnostico che possiede nella sclerosi a placche, sintoma che però nel nostro caso poteva anche mettersi in rapporto con una eventuale paralisi spinale spastica.

Una particolarità pure degna di menzione nel nostro caso è la leggera ptosi a sinistra. Wilbrandt e Sänger si sono molto occupati dell'argomento ed hanno appunto messo in rilievo il fatto che la ptosi è per lo più incompleta e può anche presentarsi come unico sintomo oculare. Essi dànno a questo sintomo un notevole valore nella diagnosi di sclerosi multipla. Naturalmente è esclusa nel nostro caso la leggera ptosi, che accompagna la paralisi del simpatico, giacchè non si accompagnava a miosi o ad esoftalmo.

Le modificazioni della papilla riscontrate solo nei momenti terminali devono,

secondo me, piuttosto mettersi in rapporto coll'uremia. Che oltre alla lieve atrofia del nervo ottico possa esistere un vero processo di neurite ottica nella sclerosi a placche, è un fatto accertato solo in questi ultimi anni; da alcuni è stata anche riscontrata una vera papilla da stasi, per cui sono stati possibili frequenti scambi diagnostici con tumori cerebrali. Rosenfeld dà come caratteristica della papilla da stasi nella sclerosi multipla la rapida remissione delle modificazioni e il facile passaggio in guarigione o in lieve atrofia. La questione della patogenesi delle alterazioni della papilla nella sclerosi a placche è molto discussa: probabilmente sono in rapporto con placche di sclerosi del nervo ottico che determinano una stasi: quindi son dovute ad un fattore esclusivamente meccanico.

Come i disturbi papillari, così nel caso nostro debbono interpretarsi i disturbi psichici; infatti non esistono nella letteratura casi di sclerosi a placche, in cui vi sia presente uno stato di confusione mentale o di grave demenza, chè anzi questi sintomi servono di criterio differenziale tra la sclerosi a placche e la paralisi progressiva o sclerosi diffusa. Di regola nella sclerosi a placche può esistere da parte della psiche solo un lieve grado di ottundimento in tutte le qualità psichiche, senza stati di eccitazione, idee deliranti o allucinazioni sensoriali. È frequente inoltre in tutto il decorso della malattia una certa indifferenza e non preoccupazione del proprio stato, malgrado i fenomeni più imponenti. Nel nostro caso invece durante tutta la malattia fu manifesto uno stato depressivo moderato con qualche attacco di pianto.

Riguardo all'unico attacco epilettiforme che questo paziente ebbe durante la sua malattia, dobbiamo dire che essi sono di regola molto più rari che non gli attacchi apoplettiformi, ed anzi nel sospetto di tumore cerebrale, quando esistano attacchi epilettiformi, bisogna protendere più per questo che per una sclerosi multipla. Sono invece più frequenti gli attacchi jacksoniani, per cui spesso si è ricorso ad operazioni nel sospetto di una compressione della corteccia motrice.

Il Müller dà grande importanza diagnostica alla grande esauribilità muscolare prima dell'insorgenza della paralisi: questo criterio non poteva aver valore nel nostro caso, giacchè anche la paralisi spinale spastica si inizia appunto con fenomeni di grande esauribilità e di stanchezza nel cammino.

Se veniamo ora a considerare i disturbi degli sfinteri, vediamo che questi hanno dominato la scena e sono stati molto più rilevanti di quello che comporti non solo la paralisi spinale spastica, ma anche la sclerosi a placche. Prima venivano anzi negati nella sclerosi multipla i disturbi a carico della vescica, e fu l'Oppenheim che richiamò l'attenzione sulla loro costanza, ed è la loro variabilità, che fa sì che non vengono riconosciuti. Spesso anzi rappresentano uno dei sintomi iniziali come nel nostro caso, mentre nella paralisi spinale spastica genuina si verificano solo nel periodo terminale. Non è stata mai osservata un'incontinenza d'urina. Frequente è anche la stipsi ostinata, come si rilevò nel nostro paziente.

Il nostro caso si presta inoltre a considerazioni sulla patogenesi della sclerosi a placche. Ognuno sa che a questo proposito gli studiosi si sono divisi in due campi: gli uni, con a capo lo Strümpell, sostengono il concetto della gliosi congenita; gli altri, con a capo il Marie, sono partigiani della teoria infiammatoria infettiva o tossica. Alcuni parlano a questo proposito di un processo interstiziale

vasale (Taylor, Rindfleisch, Ribbert); altri di un processo parenchimatoso (Redlich); altri infine la mettono in rapporto con un processo degenerativo specialmente da metalli, almeno in qualche caso (Oppenheim). I seguaci della teoria infettiva ammettono che la sclerosi multipla sia sempre secondaria: furono incriminate quasi tutte le malattie infettive.

Nel nostro caso l'unica malattia infettiva che abbiamo potuto mettere in luce è la malaria, nonostante avessimo insistito molto nell'anamnesi. Dei rapporti tra malaria e sclerosi a placche si sono occupati vari autori (Spiller, Bignami, Bastianelli, Prince, Bregmann, Camellis, Probst, Torti e Angelini).

Torti e Angelini distinguono le seguenti forme di sclerosi multipla consecutive a malaria:

Sintomi transitori di sclerosi multipla che accompagnano gli accessi malarici e terminano con essi;

Sintomi post-febbrili di lunga durata;

Sintomi transitori non febbrili sotto la forma di malaria larvata.

Nel nostro caso però un nesso causale con tale malattia deve accettarsi con molta riserva, essendo specialmente decorsi molti anni dall'affezione malarica. Redlich ammette la possibilità che la sclerosi multipla possa restare molto tempo latente e che possono decorrere molti anni prima che la malattia si sviluppi. Questo mi sembra un volere adattare i fatti alle teorie. Infatti, se noi pensiamo che quasi tutti gl'individui hanno sofferto, nel corso della loro vita, di qualche malattia infettiva, perde valore il nesso causale costante che si vuol vedere tra malattie infettive e sclerosi multipla. Inoltre, data la frequenza delle malattie infettive e la rarità delle sclerosi a placche, non si può non pensare ad una condizione insita nell'organismo ad una diatesi di suscettibilità individuale, a meno che non si voglia pensare che la malattia sia in rapporto con fattori che per ora ci sfuggono. Contribuisce alla difficoltà del problema anche l'impossibilità di provocare la malattia sperimentalmente.

Però possiamo concludere che la sclerosi multipla è una malattia non sistematica costituita da una proliferazione insulare di nevroglia: siccome la nevroglia si comporta biologicamente come il connettivo che prolifera per svariate cause, in rapporto a condizioni sia esogene che endogene, non possiamo fare a meno di pensare alla genesi multipla dell'affezione in discorso: l'effetto è uniforme, fatale, e non rivela il poliformismo patogenetico.

BIBLIOGRAFIA.

Per i lavori pubblicati prima del 1904 mi riferisco all'estesa letteratura raccolta nella monografia del Müller: *Die multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks* (Jena, Fischer, 1904) che raccoglie più di mille pubblicazioni sulla sclerosi multipla. Tra i lavori più recenti:

JELIFFE. *Multiple sclerosis: its occurrence and etiology.* Journ. of. Nerv. and Ment. Diseases, 1904.

CASSIRER. *Ueber eine besondere Lokalisation und Verlaufsform der multiplen Sklerose.* Monatscrift f. Psych. und Neurologie, XIII, p. 193.

MORAWITZ. *Zur Kenntniss der multiplen Sklerose.* Deutsch Arch. f. Klin. Med. 1904.

GWEBBER. *Additional contribution to cases of multiple sclerosis with autopsies.* 1905.

BERGER. *Eine Statistik ueber 200 Fälle von multiplen Sklerose.* 1906

THOMAS et COMTE. *Paralysie avec contractures des quatre membres. Sclerose à plaques vérifiée à l'autopsie.* Revue Neurolog., 1907.

III.

Dal Laboratorio della Clinica di Neuropatologia della Salpêtrière
diretta dal Prof. Raymond — Parigi

Un caso intermedio fra la malattia d'Erb-Charcot e la sclerosi laterale amiotrofica

del dottor A. MENDICINI BONO.

F..., di anni 60, nel momento in cui entra nella Salpêtrière, esercitava il mestiere di calzolaio.

Non vi è nulla di notevole nella sua *anamnesi famigliare*; egli stesso ha sempre goduto buona salute, e non sembra alcoolista, non presenta alcuna stigmata luetica.

La sua malattia attuale avrebbe avuto inizio nel mese di *novembre 1904*, in una maniera insidiosa, con dei disturbi della parola, i quali sono andati progredendo con discreta rapidità, poichè, sin dal principio di *febbraio 1905*, F... era già incapace d'articolare una sillaba. Durante la stessa epoca la deglutizione e la masticazione cominciavano a divenir difficili e la saliva gli colava continuamente dalla bocca. Sembra assodato, che in quell'epoca tutto si limitasse ai suddetti fenomeni bulbari, e che non si osservasse nelle membra nè paresi, nè rigidità.

Nel corso del mese di *aprile 1905* sopraggiunse una paresi sviluppatasi abbastanza rapidamente, ma con decorso progressivo, nello spazio d'una quindicina di giorni. Per lo meno, ciò è quanto si riesce a ricavare dalle informazioni sovente contradittorie, date dall'ammalato stesso e dal suo *entourage*.

Verso il principio di giugno, l'arto inferiore sinistro comincia, a suo turno, a diventare più rigido e più debole, l'ammalato viene allora, per la prima volta, alla consultazione del nostro maestro, prof. Raymond, alla Salpêtrière.

Esame obbiettivo, giugno 1905. — A prima vista, ciò che colpisce di più in questo paziente, sono i disturbi bulbari: la bocca è semi-aperta, la saliva gli cola incessantemente dalle labbra e l'ammalato, col fazzoletto sempre in mano, l'asciuga dicontinuo.

La motilità delle labbra è molto compromessa: la lingua è paretica, giace quasi immobile nella bocca, ma sembra poco o nulla atrofica.

I diversi movimenti della mandibola, specialmente i movimenti di propulsione e di lateralità sono difficilissimi. Il velo-pendolo è simmetrico, ma la sua mobilità è diminuita. I riflessi della faringe e del velo-pendolo sono molto deboli. Si concepisce che la fonazione, la masticazione, la deglutizione debbano essere alterate.

Il paziente emette appena dei suoni non articolati e la sua parola è completamente incomprensibile. Gli alimenti stagnano fra le gengive e le labbra, tanto che l'ammalato è costretto a rimuoverli con il dito; di frequente egli rischia di soffocare ed ha accessi di tosse. Non può fischiare, nè soffiare.

Si nota poi un certo grado d'emiparesi a sinistra; questa è ben netta in corrispondenza dell'arto superiore, del quale sono più specialmente lesi i movimenti dell'estremità: polso e dita. La paresi dell'arto inferiore è invece più leggera: sebbene il paziente nel camminare lo trascini alquanto.

I diversi riflessi tendinei sono molto forti a sinistra ed il segno di Babinski è positivo.

Il lato destro sembra *assolutamente normale*.

Non si notano alterazioni della sensibilità generale (tatto, dolore, temperatura).

A parte un leggero grado d'atrofia muscolare diffusa, non si notano disturbi trofici.

L'ammalato, poi, è cambiato nella sua psiche, da alcuni mesi il suo carattere è divenuto più tetro, per un nonnulla è capace di montare in collera.

Basandosi sulla constatazione dell'emiparesi sinistra, della scarsissima atrofia muscolare, ecc., si spiegano i disturbi bulbari presentati dal paziente con una lesione sopra nucleare; e si fa diagnosi di *paralisi pseudo-bulbare*, con una forte riserva, però, in favore d'una *sclerosi laterale amiotrofica anormale*.

Durante parecchi mesi l'ammalato vien perduto di vista.

Nel *gennaio 1906* egli ritorna alla consultazione, il suo stato è più grave, per cui gli si dà ricovero nella Salpétrière.

Esame obbiettivo nel gennaio 1906. — I fenomeni bulbari sono sempre predominanti, ma sono rimasti, presso a poco, nelle medesime condizioni. Esiste sempre l'impossibilità di chiudere la bocca, di fischiare e di soffiare; la salivazione è incessante. La mobilità della lingua è molto diminuita, ma, come prima, non si osservano nè tremori fibrillari, nè atrofia ben netta. La deglutizione è divenuta difficilissima, in seguito alla paresi accentuata del velo-pendolo e della faringe. La sensibilità di queste regioni è conservata, però i riflessi sono aboliti. La parola è rimpiazzata da una specie di grugnito inarticolato.

La sensibilità generale, al tatto, al dolore, alla temperatura, è integra.

Gli organi dei sensi: vista, udito, olfatto, gusto normali.

La pupilla sinistra è miotica, irregolare, immobile alla luce, reagisce poco all'accomodazione.

A destra la pupilla reagisce in tutti i modi, ma debolmente. L'esame oftalmoscopico mostra che non vi sono lesioni del fondo dell'occhio.

I fenomeni paretici delle membra sono molto aumentati; la marcia è difficile, l'ammalato trascina fortemente l'arto inferiore sinistro, alla guisa d'un comune emiplegico organico.

D'altronde, si notano tutti i segni d'una emiplegia sinistra con contrattura; emiplegia di media intensità, più accentuata all'arto superiore che all'inferiore, accompagnata da esagerazione di tutti i riflessi tendinei. Non si ha pertanto trepidazione spinale. Il segno di Babinski è positivo. Inoltre, anche a destra esiste un certo grado d'emiparesi, però molto meno accusata che dal lato opposto. La diminuzione della forza, tanto al braccio che alla gamba è nondimeno sensibile. I diversi riflessi tendinei sono molto vivi ed il segno di Babinski è positivo.

Non vi è alcun distrurbo della sensibilità. L'atrofia muscolare è sempre diffusa e leggera.

L'esame elettrico, eseguito dal dott. Huet il 17 gennaio 1906, mostra, a livello della lingua, solo una leggiera diminuzione dell'eccitabilità faradica e galvanica, senza traccia di R. D. Le stesse reazioni insignificanti si osservano nei muscoli degli arti del lato sinistro. Non si notano disturbi degli sfinteri.

Lo stato mentale dell'infermo sembra peggiorato. La percezione, l'ideazione, l'attenzione sono deboli. Le diverse operazioni mentali, se semplici, si compiono, ma con grande lentezza. Comprende ciò che gli si dice, purchè si tratti di frasi elementari. Egli può fare un'addizione o una sottrazione, purchè siano molto facili. Sa scrivere e ci si serve di questo mezzo per entrare in comunicazione con lui.

Senza dubbio non esiste in lui alcuna traccia d'afasia. Notiamo, frattanto, che F... non ha dovuto mai essere molto intelligente, e che la sua istruzione è elementare.

Il carattere è tetro, diffidente, collerico: monta su tutte le furie, se non gli si fa ciò che desidera; per es., non ha mai voluto intendere che deve farsi trovare a letto al momento della visita mattutina ed ogni giorno si ribella furiosamente allorquando lo si obbliga a ricoricarsi.

La sua affettività è molto ridotta, egli non si cura per nulla delle visite della propria famiglia. Si nota in lui un leggero riso e specialmente pianto spastico. Non presenta alcun sintomo di lesione viscerale; nessun disturbo cardiaco, nè renale.

Nei mesi che seguono, il suo stato resta stazionario; nondimeno la contrattura e la paresi aumentano alquanto, però con molta lentezza, nel lato destro. Anche i movimenti della mandibola divengono sempre più difficili; e la lingua è oramai immobile. Il dimagrimento ha fatto dei progressi, ma è sempre generalizzato. Non si osservano in nessuna parte contrazioni fibrillari.

L'esame elettrico il *2 aprile 1906* dà sempre gli stessi risultati, presso a poco negativi. Si nota che le reazioni faradiche e galvaniche sono buone nel territorio del facciale; diminuite ma senza R. D. nei massateri. A livello delle membra, così a destra che a sinistra, vi è una leggera diminuzione dell'eccitabilità, però senza traccia di R. D.

Il *2 giugno 1906*, le condizioni dell'infermo erano identiche, quando nella notte fu colpito da una crisi di soffocamento.

Non ebbe alcun ictus; non sembra nemmeno che avesse inghiottito alcun ali-

mento nel laringe. Venne trasportato in chirurgia, dove gli si fece, nella nottata stessa, la tracheotomia d'urgenza. Morì il 7 giugno 1906.

Autopsia. — Nulla di notevole da parte degli organi toracici ed addominali; in questi ultimi, però, si rileva un fatto interessante: la mancanza d'un rene col relativo uretere. Il rene esistente non ha per nulla la solita forma a ferro di cavallo, è invece un vero e proprio rene, dall'aspetto normale, senonchè molto ipertrofico. Le capsule surrenali esistono da entrambi i lati.

Sistema nervoso. Meningi: si mostrano di aspetto torbido, con ispessimento leggero, diffuso, congestionate. Diverse piccole emorragie sotto la pia, delle quali

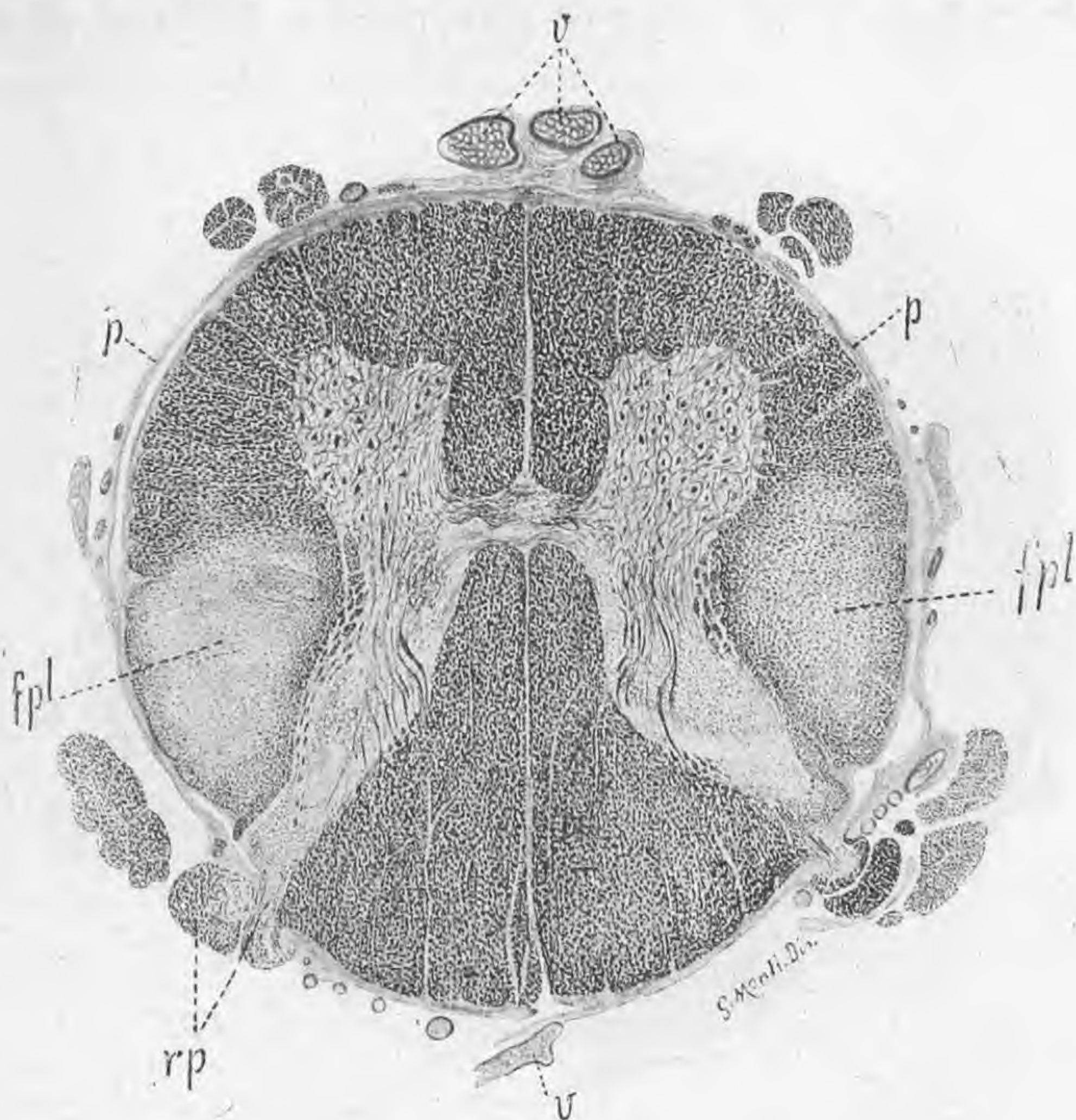



FIG. I. Sezione trasversale del midollo lombare (Disegnata a mano, servendosi del microscopio semplice, al pari delle figure 2, 3, e 5, da tagli differenziati col metodo di Weigert-Pal).

una in corrispondenza della parte media delle perirolandiche sinistre, ed un'altra in corrispondenza della parte superiore del lobo parietale destro.

Ispessimenti miliari intorno ai vasi, sotto l'aspetto di parecchi punti, come delle macchie bianche mal delimitate, del volume d'una testa di spillo.

Non esiste alcuna lesione di meningite cerebro-spinale.

Esame microscopico. — Metodi tecnici usati: Weigert — Weigert-Pal — Marchi — Nissl — Ematossilina, eosina — Van Gieson.

Midollo lombare. — I fasci piramidali crociati sono visibilmente degenerati, il sinistro in grado molto maggiore del destro, nel quale domina più una rarefazione di fibre che una vera degenerazione. A forte ingrandimento se ne vedono parecchie completamente scomparse. La sclerosi corrispondente alla demielinizzazione ha l'aspetto d'una sclerosi di sostituzione, discreta, povera in cellule. Non v'è traccia dei così detti *vortici della glia.* I fasci piramidali diretti sono integri. Così pure tutti gli altri fasci del midollo (v. fig. I). Le cellule delle corna anteriori sono alquanto

rimpiccolite nel loro volume, specialmente quelle che formano i gruppi centrali. Però conservano tutte le loro parti costituenti; nucleo ben colorato e perfettamente centrale, prolungamenti netti e ben conservati, corpi cromatofili colorati e normali. Non si notano neanche fenomeni di cromatolisi, tranne in alcuni punti completamente limitati (v. fig. 4).

Le cellule delle corna posteriori sono perfettamente normali.

Il canale centrale è obliterato; non vi sono proliferazioni, è solo riempito da un ammasso di cellule nevrogliche, come accade sovente nei vecchi.

La pia è in alcuni punti ispessita, con vasi numerosi neoformati, dalle pareti un tantino ispessite ma non infiltrate; sono pieni zeppi di globuli rossi. Non v'è sclerosi sotto-meningea. I vasi contenuti nella sostanza midollare presentano gli

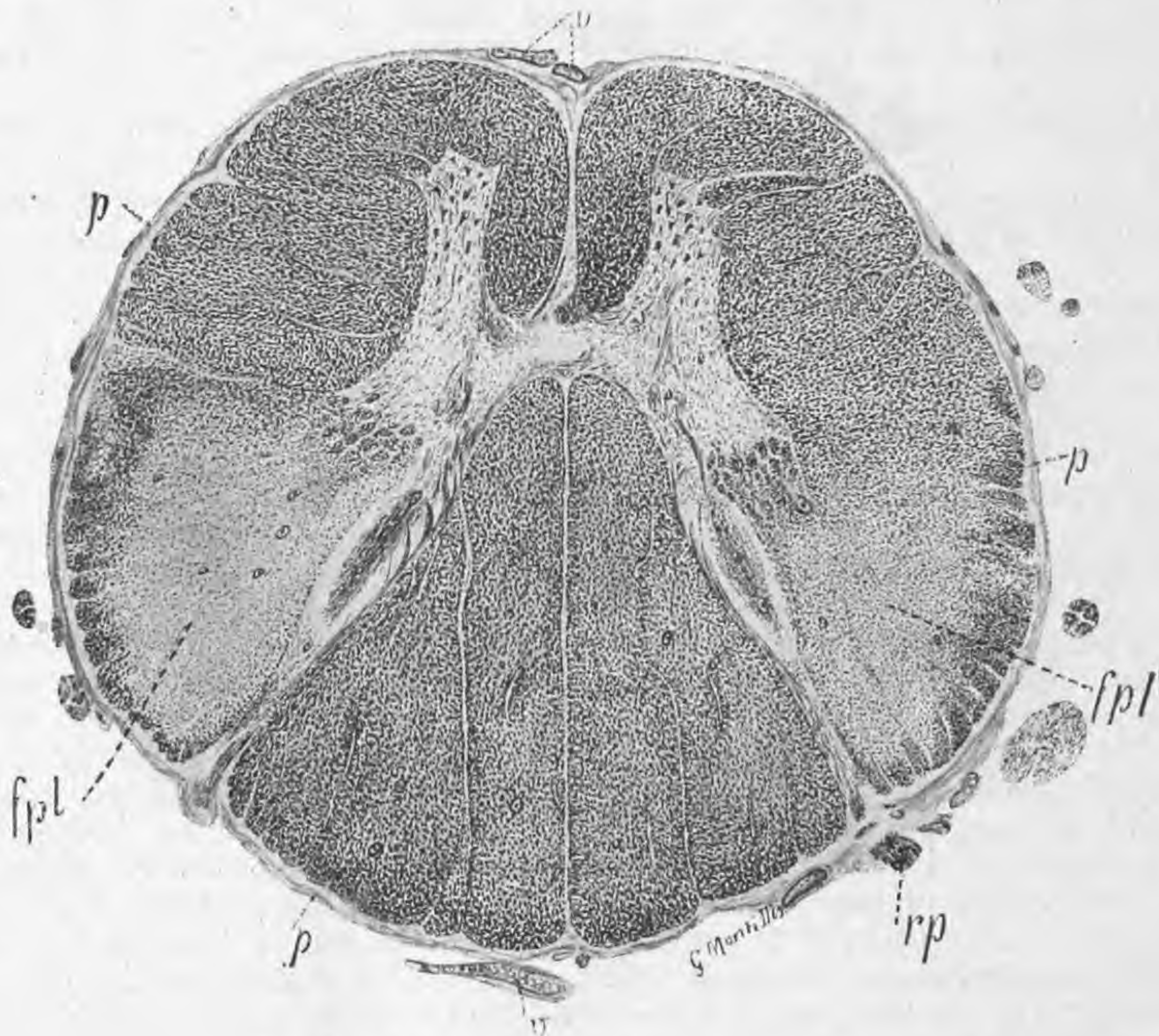



FIG. II. Sezione trasversale del midollo cervicale.

stessi caratteri di quelli della meninge. Una parte delle radici posteriori, specialmente nel punto d'ingresso nel midollo, si presentano rigonfiate e varicose, qualcuna manca persino di mielina.

Le radici anteriori sono del tutto sane.

Midollo dorsale. — Si riscontrano le stesse lesioni, per quanto concerne il fascio piramidale. A misura che si procede verso il midollo cervicale si osserva che le alterazioni a carico dei fasci piramidali crociati si rendono un pochino meno evidenti che in basso.

Le cellule delle corna anteriori non appaiono alterate. Sono anche bene conservate quelle delle corna posteriori, come pure le colonne di Clarke.

A carico dei vasi e della meninge rimangono sempre le alterazioni notate nei tagli precedenti.

Midollo cervicale. — La lesione dei fasci piramidali crociati è divenuta un tantino meno evidente; è sempre più accentuata dal lato sinistro (v. fig. II).

Delle cellule, solo qualcuna, fra quelle del gruppo laterale, è divenuta alquanto più piccola, ed è circondata da spazi chiari.

Idem a quanto si è detto sopra, per la meninge e i vasi.

Bulbo. — In corrispondenza del canal centrale, si vedono ambedue le piramidi degenerate; la sinistra presenta una lieve rarefazione appena apprezzabile, la destra mostra numerose fibre in preda a degenerazione ed appare *in toto* più piccola della sinistra (v. fig. III).

Le cellule ganglionari dell'ipoglosso sono in parte scomparse ed in parte rattrappite. Quelle meglio conservate sono le ventrali, le altre sono ridotte ad elementi piccolissimi, circondate da spazi chiari. Il reticolo fibrillare proprio del nucleo è ben conservato. Nulla si osserva negli altri nuclei. Il fascio respiratorio non mostra lesioni visibili. Le radici dei nervi cranici sono sane.

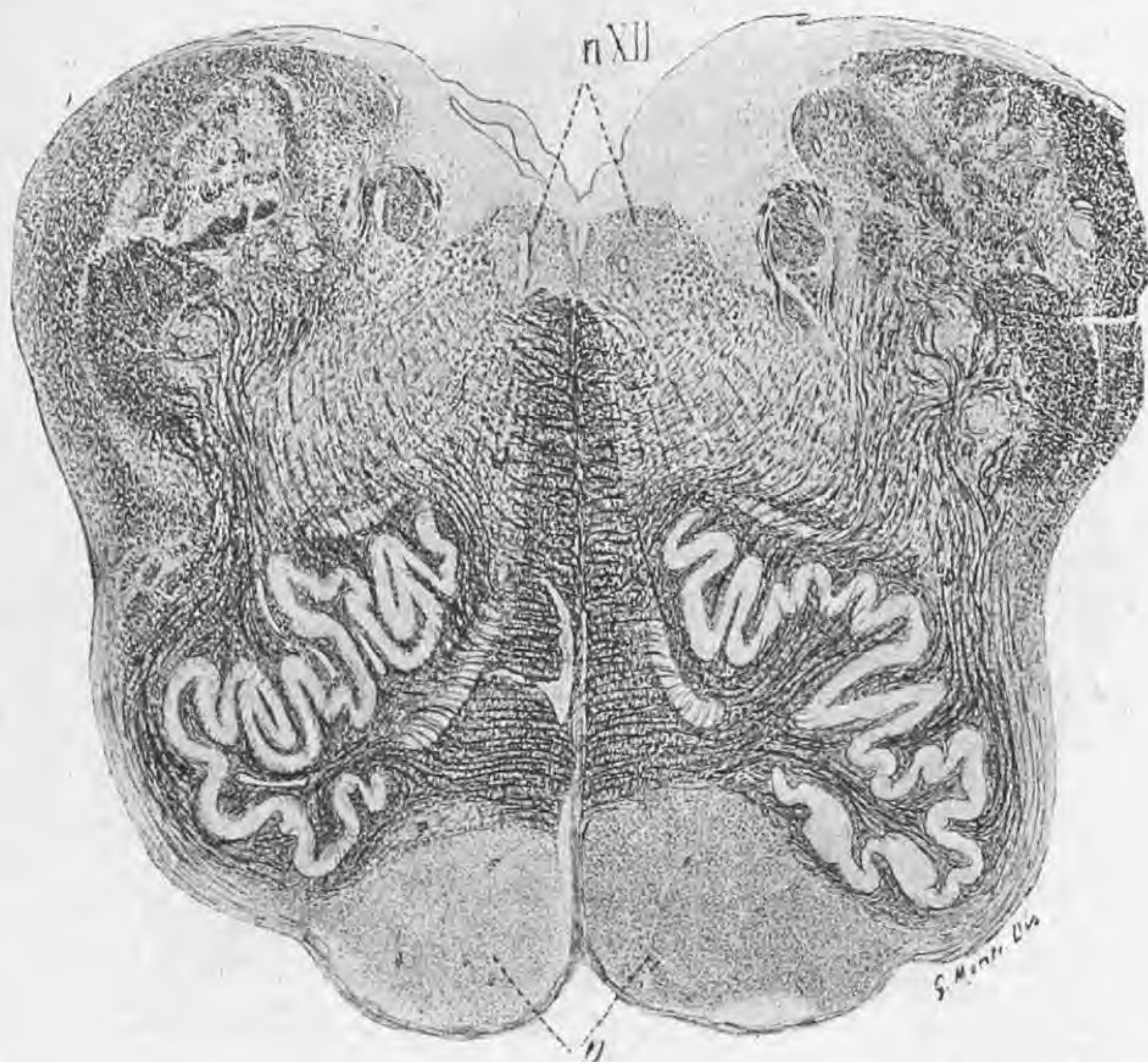



FIG. III. Sezione trasversale del bulbo, parte inferiore, in corrispondenza del canale centrale.

La meninge è sana. I vasi presentano gli stessi caratteri riscontrati nel midollo spinale.

Ponte. — Nei tagli attraverso il ponte, colorati col metodo di Weigert-Pall, si vedono i fasci piramidali di destra alquanto rarefatti in tutti i loro gruppi, laddove quelli di sinistra appaiono ben colorati e non presentano più che un lieve pallore appena apprezzabile.

Nessun'altra lesione è visibile. I vasi sono come sopra.

Peduncoli cerebrali. — Nelle sezioni praticate attraverso il pes-peduncoli e trattate col metodo di Marchi, si vedono numerose zolle nere, che occupano specialmente la metà ventrale dei tre quinti di mezzo del lato destro. Nel lato sinistro, sebbene in minore quantità, si notano pure numerosi corpi granulosi, distribuiti come a destra.

Capsula interna. — In un taglio orizzontale praticato a livello della parte media

del talamo di destra, si vede il terzo medio del braccio posteriore della capsula interna (colorazione al Pall) alquanto scolorito, povero di fibre. Questa alterazione si rende meno manifesta nel terzo anteriore dello stesso segmento. Invece il terzo posteriore del segmento posteriore, come anche il braccio anteriore è completamente integro (v. fig. V). Non esistono lacune nè nella capsula, nè nei nuclei grigi, che sono sani. A sinistra (le parti racchiudenti la via piramidale sono state preparate col metodo di Marchi, e se ne sono fatti dei tagli in serie di circa uno per mm.) si constatano rare fibre degenerate. Non si constatano lacune nella capsula interna, nè nei nuclei grigi, che appaiono integri.

Centro ovale e corteccia cerebrale. — *L'emisfero destro* è stato tagliato in serie, dal centimetro superiore sino all'entrata dei peduncoli, e differenziato col metodo di Weigert. Oltre alla suddescritta lesione della capsula interna, lesione che va

FIG. IV. Questa figura venne disegnata a mano da una sezione del midollo lombare, colorata col metodo di Nissl. Microscopio Koristka tubo 125 mm. Oculare 3. Obbiettivo 8. Viene mostrato un gruppo di cellule delle corna anteriori del midollo.

diminuendo man mano che si sale, che interessa quindi soltanto le fibre longitudinali (le orizzontali si mostrano ovunque ben conservate), non esiste altra alterazione riguardante la sostanza bianca cerebrale. Dell'*emisfero sinistro* se ne sono adibite oltre, come sopra ho detto, le parti racchiudenti la via piramidale, le circonvoluzioni centrali, per la differenziazione col metodo di Marchi e la colorazione cellulare: Nissl ed ematossilina-eosina.

Si è così constatato: qualche rarissimo corpo granuloso in corrispondenza della frontale ascendente.

Nessuna lesione delle cellule, sia nella frontale che nella parietale ascendente.

La pia meninge è leggermente ispessita, tanto in corrispondenza della superficie dei giri, che lungo le pareti dei solchi. Nei vasi: le identiche alterazioni osservate in quelli delle altre parti del nevrasse.

Abbiamo inoltre potuto constatare che quella piccola emorragia sotto la pia, suaccennata, in corrispondenza della parte media delle perirolandiche sinistre, è una

emorragia a *nappe*, con ispessimento localizzato delle meningi, analoga a quelle descritte negli epilettici da Alquiez e Anfimow.

Nervi. — Assolutamente integri.

Muscoli. — Alcuni piccoli punti di degenerazione vitrea. Non vi è atrofia semplice. Nel tibiale anteriore si nota una lieve proliferazione dei nuclei, che non esiste negli altri muscoli.

Riassumendo : Si tratta d'una degenerazione decrescente, dal basso in alto, nei sistemi delle due vie piramidali, molto più intensa, però, da un lato che dall'altro.

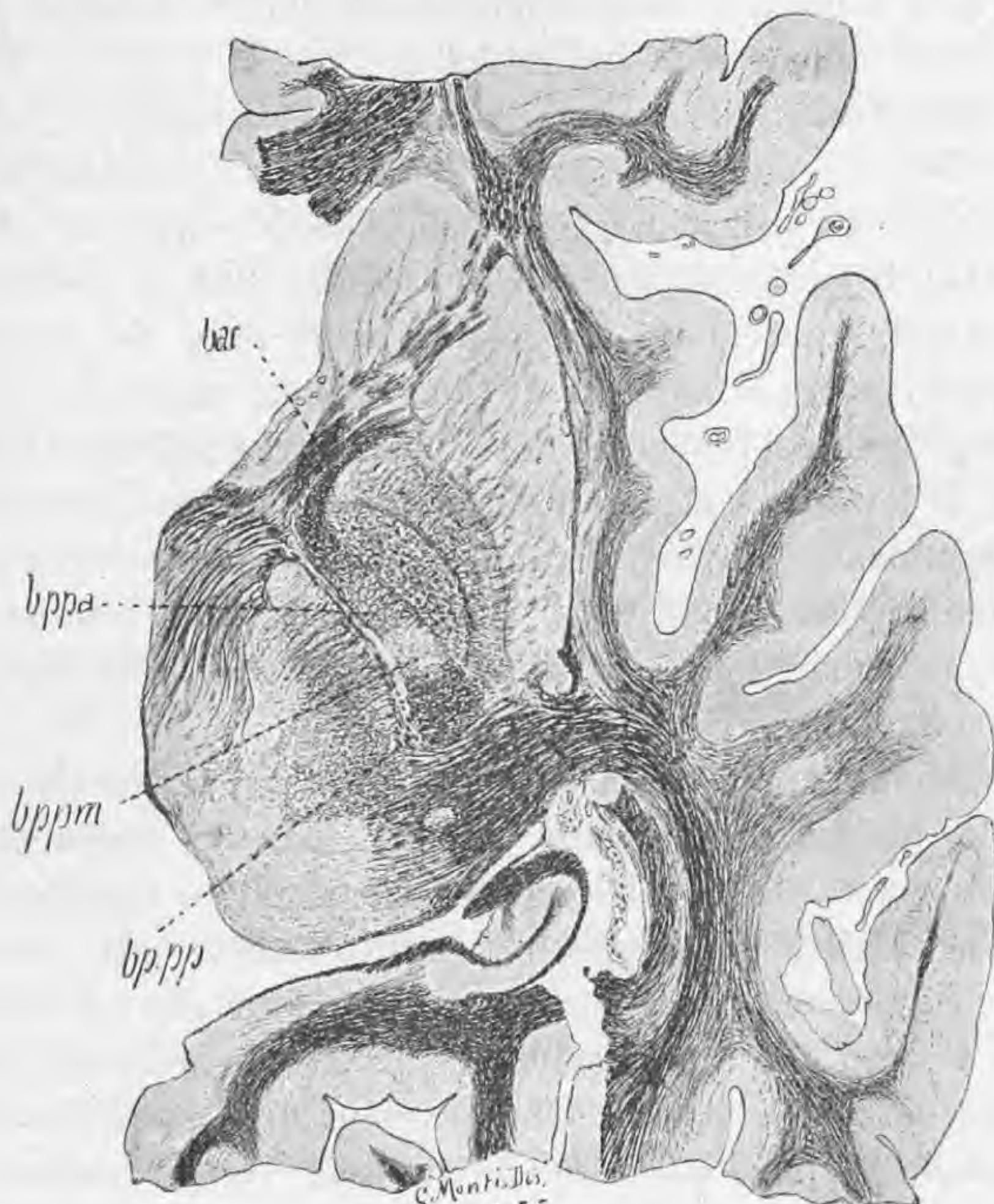



FIG. V. Taglio orizzontale dell'emisfero destro, praticato a livello della parte media del talamo.

È da notare : che questa degenerazione è continua, in via d'evoluzione ; che non v'è neppure compartecipazione dei fasci piramidali diretti; che l'alterazione a carico delle cellule delle corna anteriori è lievissima ; infine, che si hanno a carico del nucleo dell'ipoglosso delle alterazioni più accentuate.

*
* *

Il suddescritto reperto anatomo-patologico spiega sufficientemente la sindrome clinica presentata dal paziente. La doppia emiparesi trova la sua ragion d'essere nella degenerazione bilaterale della via piramidale ; degenerazione più marcata, nel midollo, a sinistra; ed infatti in questo lato l'emiparesi era apparsa prima ed era stata più intensa, mantenendosi tale sino al momento della morte.

Un fatto che, a prima vista sembra strano, è il seguente: confrontando i preparati del midollo lombare (fig. 1) con quelli del midollo cervicale (fig. 2) si constata chiaramente che la degenerazione del fascio piramidale appare più accentuata nei

primi che nei secondi; sembrerebbe, dunque, che le fibre motrici corrispondenti agli arti inferiori fossero più lese di quelle degli arti superiori. Quando poi si va a guardare la capsula (fig. 5) si nota, invece, l'inverso, cioè: sono più lese le fibre del 3° medio del segmento posteriore della capsula interna, di quelle del 3° posteriore del segmento posteriore, vale a dire, sarebbero più alterate le fibre che, secondo le ricerche del Dejerine, ormai approvate dalla maggior parte dei neurologi, corrispondono all'arto superiore. Esisterebbe quindi una contraddizione fra la lesione vista nel cervello e la lesione vista nel midollo.

Si potrebbe obbiettare: non è assolutamente dimostrato, in modo perentorio, che l'opinione del Dejerine sulla topografia delle fibre capsulari sia vera, molti autori sostengono ancora l'antica divisione dello Charcot, secondo la quale il terzo posteriore del segmento lenticulo-ottico della capsula interna sarebbe occupato da fibre sensitivo-sensoriali e sarebbero invece proprio le fibre del terzo medio quelle corrispondenti all'arto inferiore. Ancora di più: vi sono altri neurologi (P. Marie e Guillain), che negano qualsiasi topografia delle fibre motrici capsulari, le quali sarebbero frammischiate tra di loro senza alcuna regola o norma; per cui potrebbero, in questo caso, esser le corrispondenti all'arto inferiore, quelle che noi vediamo più degenerate.

Ma contro simili ipotesi sta il fatto clinico: il paziente cominciò ad aver paretico l'arto superiore sinistro, e la paresi di questo arto rimase sempre più intensa di quella dell'arto inferiore corrispondente.

Per cui, a me sembra, non vi sia che una sola spiegazione plausibile: la degenerazione del fascio piramidale crociato sarebbe soltanto apparentemente meno intensa nel midollo cervicale che nel lombare; venendo essa mascherata nel midollo cervicale dalla presenza di fibre integre, non appartenenti alla via motrice capsulare del midollo. Si ritiene, ormai come cosa accertata, che nella zona piramidale laterale decorrono almeno due altri sistemi di fibre: le rubro-spinali e le mesencefalo-spinali o reticolo-spinali laterali. Ora, le prime, discendenti, sono state seguite persino sino al midollo sacrale, ma è certo che esse vanno esaurendosi lungo il loro percorso nel midollo e che per conseguenza nei segmenti lombari sono in molto minor numero di quello che sono nei cervicali. Le seconde, ascendono da tutto il midollo per andare a finire nella sostanza reticolare del lato opposto della parte superiore del ponte; conseguentemente, nel midollo cervicale, il loro volume deve essere molto maggiore che negli altri segmenti del midollo, contenendo esso tutte le fibre che provengono da questi altri segmenti, aggiunte a quelle proprie del midollo cervicale stesso.

Prima ancora della paresi dell'arto superiore sinistro, il paziente cominciò a soffrire di disturbi bulbari; della masticazione, deglutizione, articolazione del linguaggio. Noi, infatti, abbiamo constatato che le cellule dell'ipoglosso sono sufficientemente alterate, e lese anche sono parecchie fibre motrici cortico-bulbari.

L'assenza di alterazioni accentuate da parte dei nuclei del bulbo e delle corna anteriori del midollo, ci dà la ragione della mancanza di vere atrofie muscolari.

Il lieve ispessimento di alcuni punti della pia spinale e cerebrale, e delle pareti dei vasi sono alterazioni che si riscontrano frequentemente nelle autopsie dei vecchi. Il fatto però che i vasi si mostrano in tutti i preparati pieni di globuli rossi, potrebbe forse stare in rapporto colla asfissia, che fu l'ultimo episodio della vita del paziente. Così anche si spiegherebbero le emorragie puntiformi sotto la pia-meninge.

Quale sarà stata la causa dei disturbi respiratorî, così intensi, da produrre la morte del paziente, nonostante la praticata tracheotomia d'urgenza? Intanto, siamo sicuri che non si è trattato d'un fenomeno meccanico, provocato da un qualche alimento passato attraverso il laringe, perchè non si è trovato, nelle vie respiratorie, nulla da giustificare tale ipotesi. Si è, dunque, dovuto trattare d'un'alterazione dei centri nervosi della respirazione.

Tuttavia non è stato possibile riscontrare lesioni nè nel nucleo del vago, nè nel fascio solitario (da cui secondo la maggioranza degli autori prenderebbe origine il frenico). Non è quindi improbabile che si sia trattato di alterazioni dinamiche di questi centri stessi, non rintracciabili con gli attuali metodi di tecnica microscopica. Ciò è tanto più verosimile, in quanto non si è avuto l'arresto della respirazione, ma intensi fenomeni di soffocazione, da giustificare l'intervento chirurgico.

***

Quali sono le conclusioni diagnostiche che si possono dedurre da tutto il predetto?

Non si può più pensare, indiscutibilmente, ad una *paralisi pseudo-bulbare*, perchè si è visto che la degenerazione dei fasci piramidali crociati è ascendente, molto intensa nel midollo, diventa sempre più leggera man mano che si sale nei peduncoli, per mostrarsi lievissima nelle capsule interne.

Poi, non v'è traccia di emorragia, di rammollimento, di lacune; i nuclei centrali sono sani. Inoltre, questa degenerazione ha ancora un altro carattere interessante: è continua, in via d'evoluzione, avendo il metodo di Marchi data la sua reazione caratteristica.

Abbiamo notata l'assenza di qualsiasi lesione infiammatoria, perciò va subito esclusa la *meningite* o la *mielite*.

Faccio osservare che l'etiologia non dimostra la presenza d'alcuna intossicazione, capace di spiegare le suddescritte lesioni.

La diagnosi che merita maggiore considerazione è quella di *sclerosi laterale amiotrofica;* infatti, parlano in suo favore la degenerazione ascendente dei fasci piramidali laterali, la qualità di questa degenerazione e i disturbi bulbari; i quali, se non appartengono assolutamente alla malattia di Charcot, tuttavia l'accompagnano sovente, quasi sempre apparendo per gli ultimi nel quadro sintomatico e non raramente mostrandosi per i primi. Anzi per il Déjérine la paralisi bulbare di Duchenne non sarebbe che una sclerosi piramidale atrofica a decorso discendente.

L'avere assunto la forma clinica del nostro paziente, per un po' di tempo, il tipo emiplegico, non contraddice affatto questa diagnosi, verificandosi detto tipo, nella sclerosi laterale amiotrofica, con una certa frequenza.

Però, contro tale diagnosi stanno la mancanza di vere lesioni cellulari da parte dei nuclei delle corna anteriori, e quindi della consecutiva atrofia muscolare. Vero è, che si annovera fra le modificazioni rare del quadro clinico della malattia di Charcot, quella d'una predominanza dei fenomeni spastici sugli atrofici, pochissimo manifesti; ed in tal caso anche le alterazioni anatomiche delle corna anteriori sono poco accentuate (Oppenheim). Ma nel mio caso manca completamente ogni fenomeno, sia clinico che anatomico, di atrofia muscolare; e delle cellule delle corna anteriori del midollo, soltanto alcune sono alquanto rimpiccolite, ma hanno il

loro nucleo ben centrato, i prolungamenti integri; persino i fenomeni di cromatolisi e le pigmentazioni sono scarse, e si pensi che si tratta d'un uomo di 60 anni.

Nella *sclerosi laterale amiotrofica*, inoltre, i fasci piramidali diretti se non si mostrano intensamente lesi come i crociati, sono sempre alquanto alterati (Cornil e Ranvier); invece nel mio caso i suddetti fasci si mostrano assolutamente integri.

Esistono degli esempi di *malattia di Duchenne* la cui sindrome clinica ed anche il reperto rassomigliano molto a quelli presentati dal mio paziente; questi casi hanno pure un altro carattere comune col mio: di presentarsi a confusione, beninteso dal punto di vista clinico, colla *paralisi pseudo-bulbare.*

Non è difficile escludere quest'altra ipotesi diagnostica: infatti, nella paralisi bulbare progressiva si arriva quasi sempre a mettere in rilievo una certa atrofi dei muscoli della masticazione, deglutizione e fonazione ed anche di quelli innervati dal facciale; atrofia che è mancata completamente nel nostro paziente. Poi, se è vero che gli arti superiori ed inferiori possono essere invasi, col progredire del male, ciò avviene, di regola, dopo un tempo piuttosto lungo; mentre nel mio caso la paresi dell'arto superiore sinistro si ebbe dopo soli quattro o cinque mesi dall'inizio della malattia.

Inoltre, nel paralitico bulbare, non si notano quasi mai disturbi mentali, mentre ricordiamo che il mio malato era divenuto negli ultimi tempi quasi demente. Su questo carattere negativo della malattia di Duchenne, insiste l'Oppenheim; e l'illustre clinico di Berlino riferisce d'essersene servito per diagnosticare un caso di paralisi pseudo-bulbare, che egli aveva prima ritenuto quale un esempio di paralisi labio-glosso-laringea.

Infine, nella malattia di Duchenne i nuclei motorî del bulbo sono quasi tutti più o meno lesi; mentre nel mio caso le lesioni riguardano soltanto il nucleo dell'ipoglosso e neanche sono molto accentuate, ragion per cui non ne è seguita, come per le membra, l'atrofia muscolare.

L'idea più seducente che si presenta allo spirito, nella interpretazione del nostro caso, è che si possa trattare di una degenerazione sistematica primitiva delle vie piramidali crociate, in altre parole: della malattia d'Erb-Charcot.

Non discuto, in questo momento, sull'esistenza tanto combattuta di tale malattia, di cui Erb, sino a poco tempo fa, ne riaffermava il concetto clinico ed anatomo-patologico; dico solo che, nel mio caso, simile diagnosi non può essere sostenuta rigorosamente: sia per quell'aspetto di diminuzione di volume notato specialmente nelle cellule dei nuclei ventrali delle corna anteriori del midollo lombare e cervicale, che farebbe supporre un processo di atrofia semplice; ed ancora di più per le alterazioni cellulari del nucleo dell'ipoglosso.

Però sembra legittimo domandarsi: se la morte fosse avvenuta in un periodo meno accentuato nell'evoluzione della malattia, non avremmo forse potuto trovare al tavolo anatomico la sola degenerazione dei fasci piramidali crociati? Può darsi, sebbene, l'essersi iniziata, la sindrome del nostro paziente, con dei disturbi bulbari, rende poco attendibile tale ipotesi. Ciò non toglie che si possa avere un caso simile al mio, senza disturbi bulbari; e nel quale una morte precoce permetta di realizzare il suddetto reperto necroscopico. Molto più verosimile è invece l'ipotesi opposta: vale a dire, che se il paziente fosse ancora vissuto, si sarebbe svolto intero il quadro sintomatico ed anatomo-patologico della sclerosi laterale amiotrofica.

Ecco perchè io ritengo, che il mio caso appartenga a quelli *intermedî* fra la malattia di Charcot e la *tabe dorsale spasmodica*.

Tutti questi casi non formano, in sostanza, che un unico gruppo, di cui il fattore etiologico più importante è da ricercarsi in una predisposizione congenita, secondo l'ipotesi suggestiva dello Strumpell, ormai accettata da quasi tutti i neurologi.

Avvalorano quest'ipotesi, oltre il carattere familiare che qualche volta tale sindrome assume: il collegarsi sovente di essa, con sindromi diverse, ma di natura ugualmente degenerativa; la diffusione frequente della precoce degenerazione non solo in altri sistemi di fibre, ma anche in altri organi; e la presenza, non rara, di note dimostranti la decadenza individuale e familiare.

Così si spiega perchè nel mio paziente, alcune delle radici posteriori lombari cominciavano ad alterarsi; e così pure forse si spiega il leggero ispessimento delle arterie e della pia, così si spiegano infine i disturbi mentali. Ma ciò che principalmente denota la disposizione degenerativa congenita è la descritta presenza, nel paziente, d'un solo rene.

***

Le osservazioni di questo genere, seguite da autopsia, non sono numerose nella letteratura; Dreschfeld ne presentò una molto simile alla mia, osservata clinicamente da Morgan, in cui esistevano parimenti un certo numero di cellule ganglionari, del midollo dorsale e lombare atrofiche. Fu interpretata da alcuni come appartenente alla sclerosi primitiva, da altri alla sclerosi laterale amiotrofica.

Donaggio, invece, pubblicò un caso, in cui la lesione era strettamente limitata ai fasci piramidali; però si trattava d'un alienato.

Nei casi di Kahler e Pick, Dana ed altri la degenerazione aveva invaso parzialmente i fasci laterali e posteriori.

La stessa cosa si osserva nei casi di Strümpell, Bischoff, Brissaud, Pellizzi e Newmark, dai suddetti autori annoverati nel quadro della paraplegia spasmodica familiare.

Nel caso di Bischoff, inoltre, i ventricoli laterali del cervello erano dilatati; e le cellule delle corna anteriori del midollo molto diminuite di volume, specialmente nel segmento lombare, come nel caso nostro. In quello del Pellizzi si hanno anche lesioni varie; oltre le degenerazioni dei fasci cerebellari e di Gowers, della zona di Lissauer e della zona limitante laterale, d'una sclerosi leggera dei fasci di Goll; tutto ciò aggiunto, ben s'intende, alla degenerazione piramidale; si hanno numerose lesioni cellulari, delle radici anteriori e dei gangli intervertebrali.

Una lieve atrofia delle cellule delle corna anteriori e delle radici anteriori corrispondenti si osserva anche in un secondo caso (Friedrich Schweiger) presentato da Strümpell. Mentre in un terzo (Heinric Bremer) dello stesso autore, del quale caso il Kuhn ne aveva precedentemente pubblicata la storia clinica, la sclerosi è limitata quasi unicamente al fascio piramidale; appena si nota una lieve rarefazione della punta del fascio di Goll (solamente constatabile sino alla parte superiore del midollo cervicale) ed una leggera decolorazione alla periferia del fascio di Gowers, il quale peraltro non è affatto degenerato.

Tutti questi casi, si dànno la mano, sono forme intermedie, che riconoscono come causa la degenerazione individuale e familiare.

La forma clinica, si comprende, presenta, come dissi in un precedente lavoro,

il più delle volte, molte difficoltà alla diagnosi; perchè, data l'anomalia delle lesioni, sovente non corrisponde a nessuno dei quadri morbosi classici descritti in patologia nervosa.

* * *

Al mio illustre maestro, prof. Raymond, che mi ha permesso di studiare questo caso, giungano le mie più sentite espressioni di grazie.

ABBREVIAZIONI.

fpl = fascio piramidale laterale.
rp = radici posteriori.
p = pia.
v = vasi.
p = piramidi.
n XII = nuclei dell'ipoglosso.
bac = braccio anteriore capsule.
bppa = braccio posteriore parte anteriore.
bppm = braccio posteriore parte media.
bppp = braccio posteriore parte posteriore.

BIBLIOGRAFIA.

BISCHOFF. *Die pathologische Anatomie der infantilen familiären spastischer Spinal paralyse.* Wiener Klin. Rundsch. 1901, n. 1.
ID. *Pathologisch Anatomischer Befund bei familiärer, infantilen spasticher Spinal paralyse.* Jahrbücher f. Psych. Bd. XXII, p. 109.
BRISSAUD. Revue neurologique, Paris, 6 nov. 1902.
CORNIL et RANVIER. *Manuel d'histologie pathol.* T. 3e, Paris, 1907.
DÉJÉRINE. *Anat. des centres nerveux.* T. 2e, Paris, 1901.
DÉJÉRINE et THOMAS. *Maladies de la Moelle Epinière.*
DRESCHFELD. *A contribution to the path. anatomy and phys. of primary lateral sclerosis.* Journal of Anat. and Physiol. XV, 1881.
DONAGGIO. *Ricerche sulle lesioni delle fibre nervose spinali nelle psiconevrosi acute e contributo anatomico allo studio della paralisi spinale spastica.* Riv. sperim. di freniatria, XXIII.
ERB. British Medical Journal, ott. 1902.
KUHN. *Klinische Beiträge zur Kentniss der hereditären und familiären spastischen Spinal paralyse.* Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 22, p. 132.
MARIE et GUILLAIN. Traité de Médecine de Charcot et Bouchard. Tom. IX.
MENDICINI. *La paraplégie spasmodique familiale.* Rev. de Méd. n. 3, 1908.
MORGAN. *Idiopathic lateral sclerosis.* Lancet, 1881.
NEWMARK. *Ueber die familiäre spastische paraplegie.* Deutsche Zeit. f. Nervenh., Leipzig, 1904, XXVII, 1-23.
OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose.*
PELLIZZI. *Paralisi spinale o diplegia cerebrale spasmodica familiale?* Annali di fren. Torino, 1902, XII-132-150 e 193-215.
ID. *Paraplegia spasmodica famigliare e demenza precoce.* Riv. sper. di fren. Reggio Emilia, 1906, XXXII, 1-25.
STRÜMPELL. Arch. f. Psych., Bd. X, 1880, p. 711.
ID. Deutsche Zeit. f. Nervenh., 1893.
ID. Cbl. f. Nervenh. p. 429. Referat.
ID. Deutsche Zeit. f. Nervenh., Leipzig, 1904, XXVII, 291-339, 2 pl.
WESTPHAL, KAHLER e PICK, DANA, etc. Vedi ROTHMANN. *Die primäre combinirten Strangeskrankungen des Rückenmarks.* Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., VII, 1895, p. 175.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVI Roma, novembre 1909 Vol. XV-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

R. Istituto di Clinica medica della Università di Roma
Sezione di Semeiotica diretta dal prof. A. Zeri

Le sindromi dell'epicono midollare, del cono terminale, della coda equina

per il dott. NICOLA SFORZA
aiuto alla cattedra di Semeiotica ed aiuto medico negli ospedali di Roma.

(*Continuazione e fine, v. fasc. 10*).

Discussione diagnostica. — Entriamo ora nell'esame dei sintomi presentati dall'inferma, in progresso di tempo, dopo il trauma e dopo l'atto operativo.

Quali prime conseguenze della lesione riportata abbiamo una forte paresi dell'arto inferiore destro, che si accompagnò in primo tempo ad anestesia della coscia e della gamba dello stesso lato, e che si trasformò in vera paralisi dopo 48 ore, epoca in cui si stabilirono definitivamente le paralisi del retto e della vescica, comparse lentamente ed isolatamente. Insieme, insorgevano dolori ad irradiazione in ambedue gli arti.

Il primo sospetto diagnostico fu che si trattasse di compressione midollare da probabile versamento sanguigno; sospetto che era già abbastanza giustificato dalla manifestazione graduale dei sintomi clinici, importantissimi quelli della paralisi degli sfinteri, e dalla insorgenza dei dolori lungo gli arti, rivelatori di una alterazione delle radici posteriori, e che si cambiò in certezza quando la puntura lombare estrasse liquido cefalo-rachidiano misto ad abbondante sangue. In simili condizioni fu deciso l'intervento, dal quale però l'inferma non ritrasse alcun beneficio immediato ed apparente, e dopo il quale anzi sopravvenne un altro fatto clinico, consistente in una impotenza gradatamente crescente a carico di alcuni muscoli della gamba destra. Proseguirono per lungo tempo i dolori, e la tonicità degli sfinteri non si ristabilì che lentamente; mentre invece si fissarono con maggior precisione ed estensione alcuni disturbi della sensibilità oggettiva, che fino allora non avevano presentato

carattere costante e ben determinato. Egualmente, riflessi tendinei e cutanei, che in primo tempo non erano stati che mediocremente alterati, scomparvero.

Questo, presso a poco, fu l'andamento clinico dei sintomi della nostra inferma, che oggi, a 7 anni di distanza dalla lesione riportata, hanno acquistato il valore di fatti permanenti certamente immutabili. Ora, ad un esame complessivo di essi, non può a meno di non risultarne il carattere generale di progressività nel miglioramento, più evidente a carico dei fenomeni motori che si sono profondamente modificati (scomparsa della paralisi degli sfinteri, limitazione della paresi o paralisi ad alcuni gruppi muscolari degli arti inferiori), meno evidente a carico di quelli sensitivi (scomparsa dei dolori), dei quali peraltro permane un certo *deficit*. Non sono state influenzate dal miglioramento le alterazioni che presiederono e presiedono alla scomparsa dei riflessi, e quelle che hanno determinato i recenti disturbi trofici nel piede sinistro.

Trarremo da queste considerazioni, in appresso, le logiche illazioni. Procuriamo ora di determinare la topografia esatta dei disturbi della motilità, della sensibilità, e dei riflessi, che l'inferma oggi presenta.

Complessivamente notiamo:

a) *Paresi e paralisi* di alcuni muscoli della gamba e del piede sinistro, e della gamba e del piede destro;

b) *Anestesia completa*, per tutti i modi della sensibilità cutanea, nelle gambe e nei piedi, meno alcune zone che preciseremo, e nella regione posteriore della coscia sinistra, e della natica; e di una piccola zona perineale, a sinistra del grande labbro omologo; anestesia ossea da ambe le ginocchia in giù;

c) *Parestesie lievi* e non frequenti a carico dei due arti;

d) *Ulcerazioni* a carico del piede sinistro;

e) *Abolizione dei riflessi* rotulei, plantari, e dell'achilleo di sinistra; diminuzione fortissima di quello di destra;

f) *Ipotrofia* dei muscoli della gamba sinistra e della coscia.

Discutiamo separatamente di ciascuno di questi sintomi, procurando di designare con esattezza quali delle radici dei plessi lombare e sacrale qui siano lese, quali più o quali meno, e dove si debba ricercare la sede delle alterazioni.

*
* *

a) *Disturbi della sensibilità*. — Le zone cutanee occupate dall'anestesia con limiti di poco differenti fra i tre modi della sensibilità cutanea, esclusa la termica, si estendono nell'arto inferiore destro, posteriormente, alla faccia laterale esterna della gamba, fino a due dita trasverse circa dal punto di attacco del tendine di Achille, al dorso del piede, alla regione plantare, e anteriormente ad una larga zona laterale esterna, che risale fino a livello dell'orlo superiore della rotula. Nell'arto inferiore sinistro anteriormente l'anestesia occupa la regione antero laterale esterna della gamba fino al di sopra della rotula, il dorso del piede meno una zona sottoposta ed anteposta al malleolo interno fino all'orlo plantare, la pianta; posteriormente invece tutto il lato postero-esterno della gamba, ed una larga striscia che

oltrepassando il poplite sale lungo la faccia posteriore della coscia, sormontando la piega della natica, nel cui punto mediale si confonde con la zona anestesica della porzione laterale sinistra del perineo, già accennata, ed avanzando poi in alto fino a coprire tutta la metà interna della natica stessa, va a terminarsi, con limiti netti, verso la linea mediana e verso l'alto, a due dita trasverse sopra il coccige.

Ora, in ordine alla distribuzione periferica dei plessi lombare e sacrale, dette zone corrispondono: nell'arto inferiore destro, rispettivamente, al campo cutaneo innervato dal cutaneo peroniero, branca collaterale dello sciatico popliteo esterno, e dipendenza della V radice lombare; dal safeno esterno, ramo dello sciatico popliteo interno, diramazione anch'esso della V lombare; dal safeno interno e dal tibiale posteriore (IV e V lombare) e in parte dal piccolo sciatico e dal muscolo cutaneo interno, dal plantare interno ed esterno (I e II sacrale); dal tibiale anteriore (V lombare). Nell'arto inferiore sinistro, rispettivamente, corrispondono alle zone innervate dal cutaneo peroniero (V lombare), in parte dal safeno interno (IV lombare), dal muscolo cutaneo (I sacrale), dal tibiale anteriore e safeno esterno (V lombare); inoltre dal piccolo sciatico (I e II sacrale), dal tibiale posteriore dai suoi rami calcaneale e plantare (V lombare e I sacrale).

Inoltre, la zona di anestesia perineale è in dipendenza della III radice sacrale.

b) *Disturbi della motilità.* — I muscoli colpiti, nell'arto inferiore sinistro, e che si manifestano con diminuzione o abolizione di alcuni movimenti, sono: il tibiale anteriore e l'estensore comune lungo delle dita, alla cui impotenza si deve il permanente equinismo dei piedi, fissati in tal posizione dalla prevalente azione dei muscoli surali, e la cui innervazione è in dipendenza (Déjérine) della IV e V radice lombare e I sacrale); il flessor comune delle dita lungo e breve, gli interossei e lombricali che non riescono a porre il piede in flessione plantare (V lombare, I e II sacrale). Nell'arto inferiore destro i sintomi motori sono meno intensi; però anche qui le radici interessate, secondo gli schemi di Déjérine, sarebbero la IV e V lombare. e la I sacrale.

c) *Riflessi.* — I riflessi rotulei, qui completamente aboliti, sono sotto la dipendenza della III e IV radice lombare; gli achillei, dei quali manca completamente il sinistro, e il destro è appena accennato, sotto quella della III e IV sacrale; i plantari, assenti anch'essi, sotto quella della I e II radice sacrale.

d) *Disturbi trofici.* — Dello stesso valore patogenetico sono l'ipotrofia riscontrata a carico dei muscoli della gamba e della coscia sinistra, e le ulcerazioni nel piede dello stesso lato: e si debbono attribuire ad alterazione dell'intima struttura della sostanza nervosa, per cui ne è diminuita l'influenza trofica sul muscolo e sulla cute che ne dipendono.

Riassumendo, allora, abbiamo, *dal punto di vista sensitivo*, lese:

a destra la IV e V radice lombare posteriore, e la I e II sacrale;
a sinistra: la IV e V lombare e la I e II sacrale, ma in grado molto maggiore;
nel perineo, la III radice sacrale.

Dal punto di vista motorio:

a destra: la IV e V lombare e la I sacrale;
a sinistra: la IV e la V lombare e la I sacrale, ma in grado maggiore.

Dal punto di vista dei riflessi:

a destra e a sinistra la III e IV radice lombare e I e II radice sacrale, con lesione delle prime incompleta a destra (l'achilleo è accennato).

Da tutto ciò risulta, che, nel caso presente, la lesione interessa il plesso lombare ed il plesso sacrale; appena in grado minimo il primo, per quanto riguarda l'estensione dei disturbi, e in modo conclamato alcune delle radici del secondo. Accennano con maggior chiarezza a lesione del plesso sacrale i disturbi di sensibilità, che non si estendono sul campo del lombare che per piccole zone invadenti il campo di distribuzione periferica del plesso, mentre le lesioni dei muscoli interessano più precisamente le radici del plesso lombare che quelle del sacrale. In ogni modo, quello che risalta a prima vista è una non completa simmetria delle lesioni stesse, che è realizzata in modo chiaro dai disturbi sensitivi, e non appare manifesta pei disturbi motori. Ora, se uniamo questo carattere di asimmetria nei sintomi ai dolori irradiati lungo gli arti inferiori, che tormentarono l'inferma per lungo tempo, anche dopo l'atto operativo, alla mancanza di contrazioni fibrillari, ai disturbi trofici insorti molto lentamente e poco intensi, all'importantissimo reperto avutosi subito dopo il trauma con la puntura lombare, se teniamo presente l'indiscutibile miglioramento progressivo verificatosi nell'inferma a carico di tutti i sintomi, non possiamo nasconderci di avere in mano un discreto numero di dati per posare, in linea generale, con buon fondamento di probabilità, la diagnosi di *lesione radicolare*, anzichè di *lesione midollare*.

Ma quale importanza, nel campo dei sintomi descritti, si deve attribuire alla ferita del midollo, riscontrata dai chirurghi all'atto operativo? La sede della lesione esterna e la direzione del tramite ce la localizzano in modo preciso all'XI spazio intercostale; ed una lesione prodottasi in quel punto, rispetto all'asse midollare, va a ledere precisamente il IV e il V segmento lombare. L'arme, seguendo una direzione obliqua da sinistra a destra, ha rispettato completamente l'emiasse sinistro, ed ha inciso il destro, con sezione non completa e poco profonda al certo, interessandone in parte il cordone posteriore e un poco il cordone laterale: interruzione quindi delle vie di senso decorrenti in essi, senza partecipazione del fascio piramidale (1), al quale certamente l'arma non giunse. Interruzione alla quale si può attribuire parte dei disturbi sensitivi di ambedue gli arti, non avendo luogo a quell'altezza un incrociamento esteso delle vie di senso, e che perciò hanno un carattere irrimediabilmente permanente.

Se ora noi ritorniamo sugli schemi esposti innanzi, e cerchiamo di adattare ad uno dei complessi sintomatici i fatti clinici osservati e discussi nella nostra inferma, troviamo che la lesione che interessa qui i campi periferici motori e sensitivi delle ultime radici lombari e delle prime sacrali deve essere localizzata agli ultimi segmenti del rigonfiamento lombare, con partecipazione però dell'epicono, che ne è la sua porzione distale. È vero che i disturbi sensitivi ed anche i motori si concilierebbero abbastanza esattamente con parecchi dei sintomi da Minor attribuiti allo

(1) Il Maffucci anzi dice che il fascio piramidale si arresta al rigonfiamento lombare, sebbene il Müller affermi che esso giunge fino a livello del 3° segmento sacrale, e il Déjérine e Thomas lo facciano discendere fino all'estremità superiore del filamento terminale.

epicono, ma alcuni dei secondi, e specialmente l'abolizione dei riflessi rotulei e dell'achilleo di sinistra non possono disgiungersi dalla lesione dei segmenti midollari in cui ne risiedono i centri o da cui emanano le rispettive radici, e che si trovano ad un livello superiore del limite segnato dalla V radice lombare, confine dato da Minor all'epicono in alto. Dal punto di vista motorio almeno, perciò, si deve ritenere sfiorato il rigonfiamento lombare propriamente detto.

Secondo la nostra opinione, quindi, la ferita della dura madre, e del midollo, dovè produrre un abbandante versamento di sangue, un emorrachide sottoaracnoideo, la cui presenza fu constatata per mezzo della puntura lombare, immediatamente dopo il trauma, e si svelò per i coaguli trovati all'atto operativo. Il sangue, versandosi lentamente, esercitò una lenta compressione sulle radici della coda equina e sulle porzioni terminali del midollo, dando chiara spiegazione della paralisi che subentrò alla paresi, nel piede destro, dei dolori radianti che insorsero, dopo la primitiva anestesia, lungo ambedue gli arti, della paralisi dello sfintere vescicale, dopo 24 ore dal trauma, e di quella dello sfintere anale, dopo 48 ore, e finalmente della abolizione dei rotulei e degli altri riflessi. Ma la parte corpuscolare del sangue stravasato si raccolse nelle porzioni più basse, intorno le radici della coda; si organizzò ed imbrigliò queste in varia misura ed estensione, e retraendosi vi produsse col tempo alterazioni funzionali ed anatomiche. Così si spiega come l'atto operativo, con l'allontanamento dei coaguli trovati sul campo midollare messo alla luce non portasse quei beneficî che dalla rimozione di una compressione locale era lecito attendersi; come, anzi, in seguito, alla paralisi incompleta del piede destro si associasse quella di alcuni muscoli del piede sinistro, e alla scomparsa del rotuleo destro l'abolizione anche del sinistro, e dell'achilleo dello stesso lato, e dei plantari; come oggi ancora residuino parestesie nei due arti inferiori, ed il semplice toccamento della cicatrice cutanea della laminectomia desti una fastidiosissima sensazione urente, fulminea, che si irradia dal punto toccato in basso, e finalmente, però, come tutte le manifestazioni cliniche abbiano subìto un lento progressivo miglioramento che dura tutt'ora.

È perciò che da tutto il complesso dei fatti osservati, che noi possiamo ritenerci autorizzati, per quanto il consenso comune si accordi sulla difficoltà della discriminazione dei sintomi di affezioni radicolari da quelli di nucleari omologhe, ad ammettere la esistenza di *una lesione della coda equina con partecipazione di parte delle radici dell'epicono e di parte di quelle del rigonfiamento lombare, consistente molto probabilmente in aderenze sottodurali, esercitanti la loro azione compressiva o distruttiva sopra alcune radici stesse.*

***

CASO II. — *Tubercolo solitario dell'epicono midollare.* — L'infermo S... di D..., vecchio pastore di 60 anni, da Visso, giunse all'ospedale di Santo Spirito il 20 gennaio 1905. Immune dalle comuni intossicaziani ed infezioni (alcool, lues, ecc.) a cui la semplicità della sua vita l'aveva sottratto, raccontava di aver sofferto infezione malarica all'età di 18 anni, protrattasi per circa 12 mesi. Non era mai stato colpito da altre malattie. Non sapeva di quale infermità fossero morti i suoi genitori, nè due suoi fratelli più giovani di lui. Ricordava solamente che uno di questi presentava, sparsi su tutta la superficie del corpo, piccoli tumori molli, di varia grossezza, dei quali non aveva mai risentito fastidio alcuno. E tali tumoretti erano, a

suo dire, dello stesso volume, della stessa consistenza, della stessa distribuzione di quelli che anche egli aveva sparsi sulla superficie del corpo e specialmente delle estremità inferiori, molli, spostabili, indolenti, grossi da un fagiuolo ad una noce. Egli rammentava di averli avuti sin dalla prima infanzia, di averli visti crescere lentissimamente di volume, diffondersi gradatamente per il corpo e per gli arti, di di non averne però mai risentito il più lieve disturbo subbiettivo.

Dall'ottobre dell'anno precedente (erano passati già 4 mesi) il malato aveva cominciato ad avvertire certo senso di debolezza generale a carico degli arti inferiori: si stancava facilmente nella esecuzione delle consuete faccende, e non poteva rimanere lungo tempo in piedi. Tali disturbi crebbero lentamente, ma sempre costantemente d'intensità, accompagnandosi a parestesie moleste di carattere termico (senso di freddo intenso) ai piedi, tanto che il pastore, la cui nutrizione generale andava deperendo e di cui la debolezza muscolare degli arti inferiori andava sempre più limitando l'attività, dovè ricorrere all'ospedale.

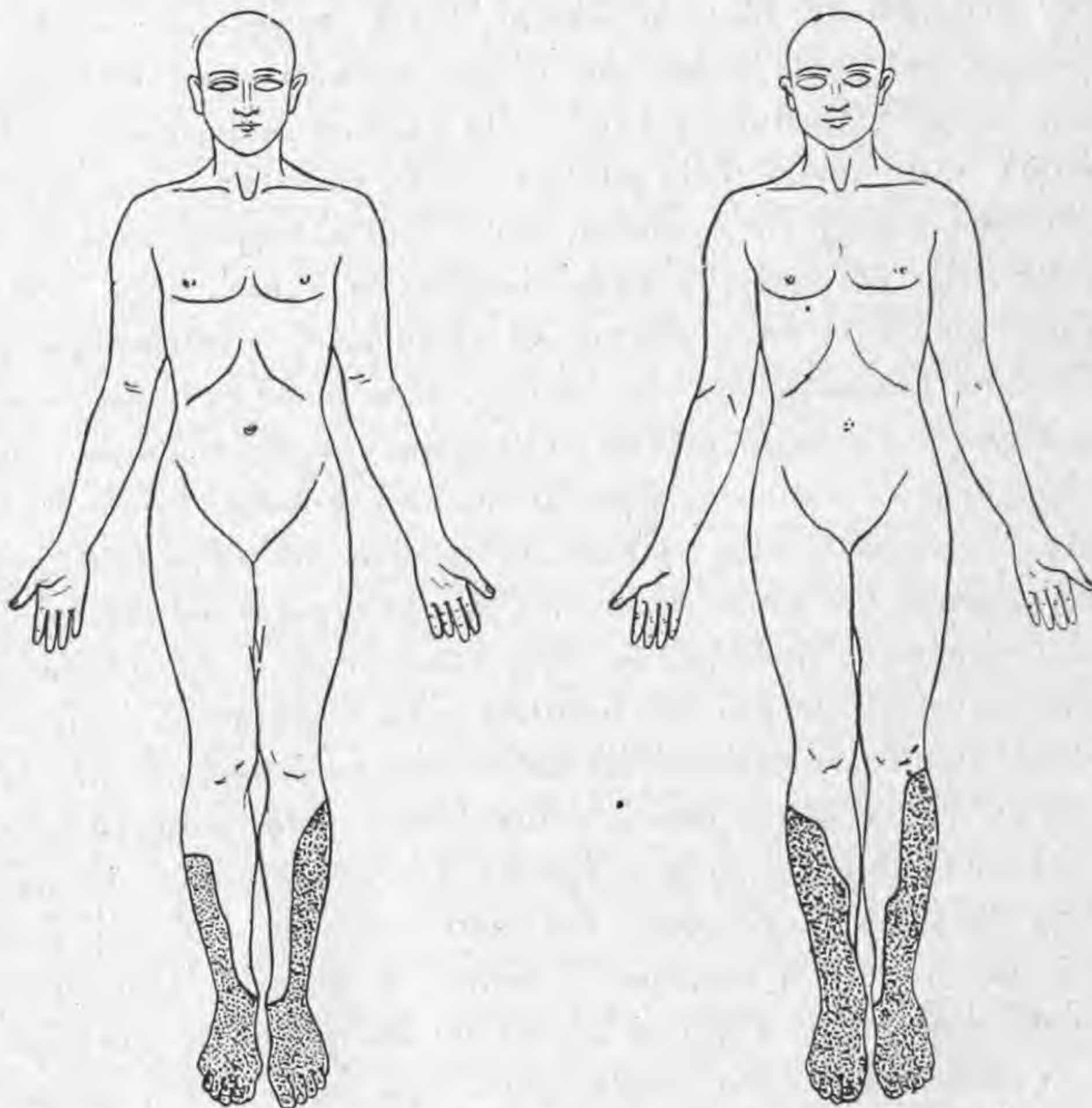



FIG. 2ª e 3ª - II caso. — Topografia della sensibilità termica e tattile.

Quando giunse, la impotenza motoria degli arti inferiori era così grave, che egli non potè mai più abbandonare il letto, fino alla morte. Nei primi due o tre giorni di degenza, però, gli era ancora possibile reggersi in piedi senza sostegno, o fare qualche breve passo: poi, la paralisi delle estremità inferiori si fece completa.

Le masse muscolari degli arti inferiori erano in preda a notevole atrofia; la flaccidità di esse era pari alla riduzione di volume. Tale atrofia si notava più evidente a carico dei muscoli delle regioni glutee e delle coscie, che di quelli delle regioni surali. Osservando attentamente questi muscoli atrofici, si vedevano sorgere spontanee e moltiplicarsi dopo eccitazioni meccaniche o impressioni termiche (freddo) scosse numerose e rapide, tali da costituire un vero clono fibrillare.

Fin dall'inizio, i movimenti attivi degli arti inferiori, quando egli giaceva in decubito dorsale, erano limitatissimi. Gli arti erano a mala pena sollevati di pochi centimetri sul piano del letto. Dopo qualche giorno poi, l'accentuazione rapidissima

della paresi li rese completamente immobili, talchè per accudire alle consuete pulizie della sua persona, si doveva passivamente spostarli. I movimenti passivi invece erano tutti possibili, e la provocazione non incontrava resistenze apprezzabili.

I riflessi rotulei erano aboliti; nè si provocavano gli achillei. Erano abbastanza pronti i plantari, i cremasterici, gli addominali. *Non esisteva il fenomeno di Babinski.*

Quando il malato giunse in corsia non accusava che una modica stipsi. Essa si fece in breve così ostinata, che non si riusciva, coi mezzi più energici, che a vincerla raramente. Questo periodo stittico non fu interrotto che una sola volta, il 9 febbraio, da una improvvisa perdita di feci. Poi continuò invariato, fino ad 8-9 giorni prima della morte, nei quali la perdita delle feci, iniziatasi stabilmente, non si avvertì più.

Nei primi giorni, non notammo alcun disturbo della minzione. Dopo 10 giorni di degenza, una mattina, il malato, durante la visita, dichiarò di aver perduto le urine spontaneamente durante la notte. Da allora, la paralisi vescicale si mantenne costante.

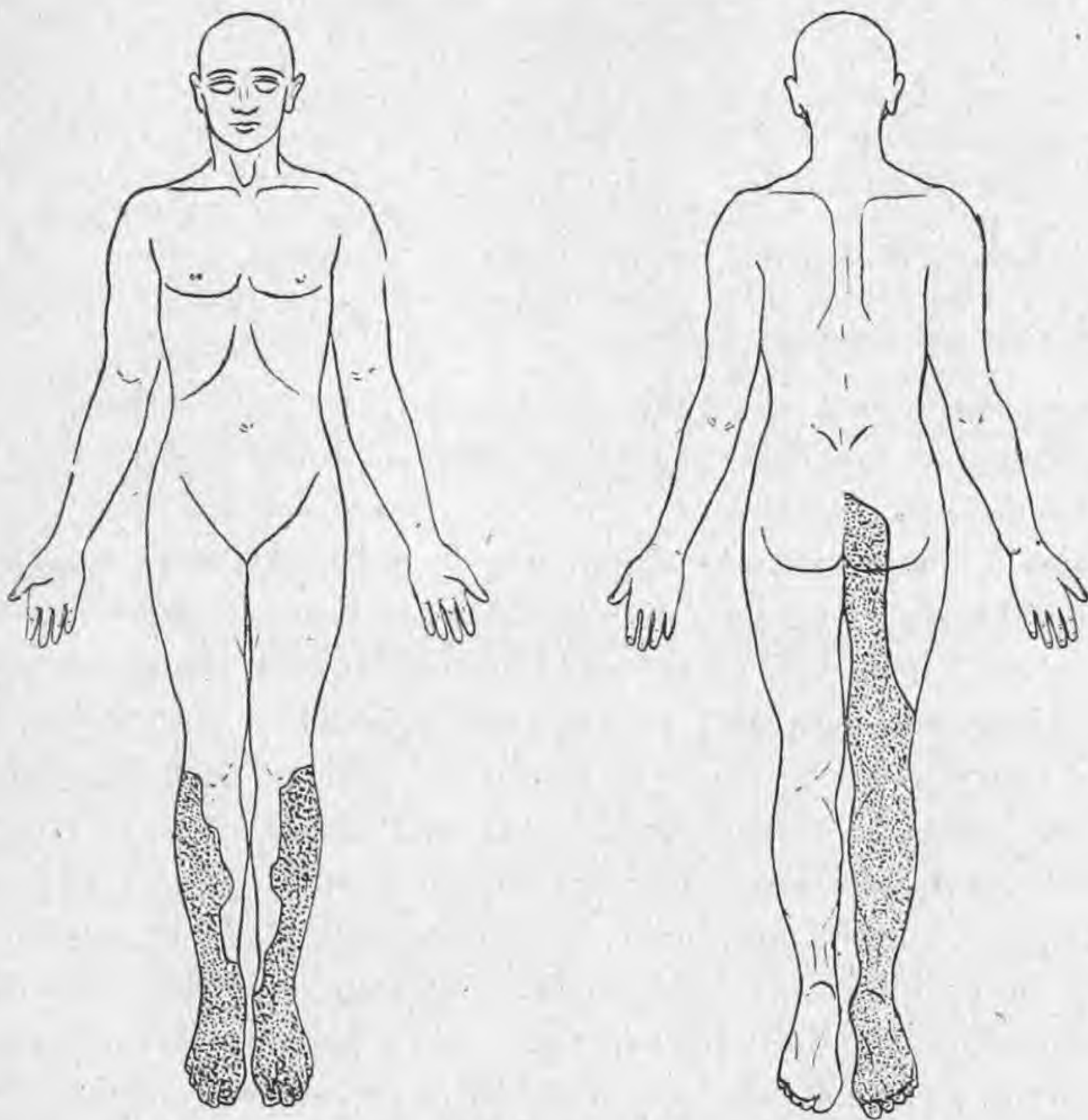



FIG. 4ª e 5ª - II caso. — Topografia della sensibilità dolorifica.

Ma non tanto di questo profondo e rapido decadimento il malato si lamentava, quanto di una intensa e molesta sensazione di freddo ai piedi, che nessuna applicazione locale riusciva a diminuire, e che successivamente andò aumentando lungo gli arti, fino ad invadere ambedue le gambe; da un senso di formicolio e torpore crescenti che tratto tratto rendevano più penosa la sensazione di freddo. *Veri e propri dolori sembra che egli non avesse, nè avesse mai avuti.* L'esame della sensibilità obiettiva, all'ingresso, fece riscontrare notevole ipoestesia termica tattile e dolorifica ai due piedi con limite superiore più o meno regolare fino alla regione malleolare. In seguito, ad altri esami si constatò una permanente alterazione della sensibilità obiettiva a tipo nettamente radicolare comprendente il campo periferico delle radici I, II, III sacrale e V lombare, estesa a tutti e tre i modi della sensibilità cutanea. Una netta zona di anestesia perineale completava la tipica sindrome. (Vedi fig. 2 e 3, 4 e 5, 6).

Negli ultimi 10 giorni di vita si iniziò decubito sacrale, estesosi rapidamente in superficie e profondità, seguìto da febbre altissima. La vulnerabilità dei tessuti divenne tale che al terzo inferiore della gamba destra e anteriormente, alla regione omologa della sinistra posteriormente, per la modica pressione esercitata dal peso

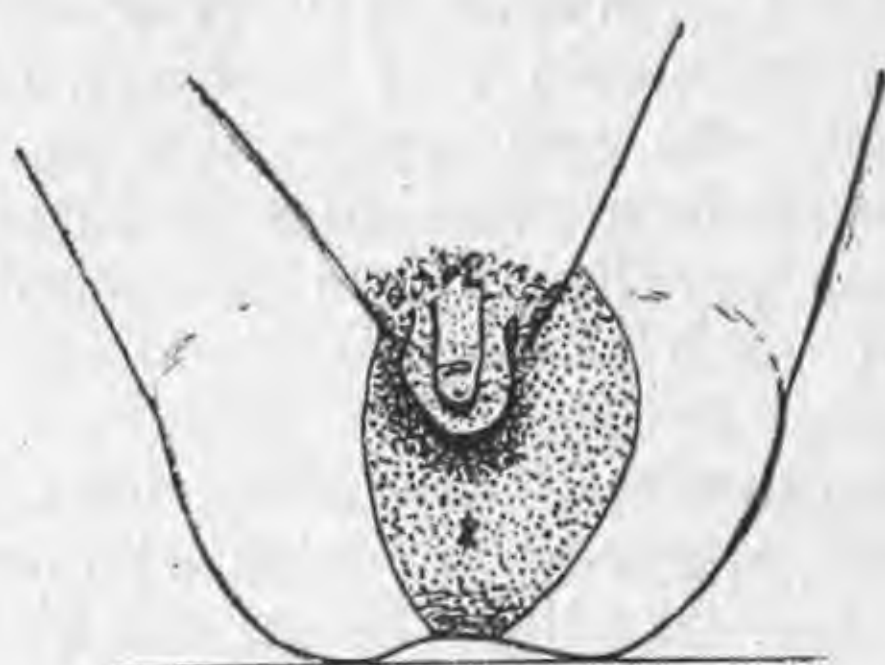



FIG. 6ª - II caso. — Zona di analgesia perineale.

di un arto che era rimasto casualmente, per alcune ore, incrociato e sovrapposto all'altro, si manifestarono due profonde chiazze di necrosi che posero allo scoperto rapidamente i tessuti profondi.

Una bronco-polmonite bilaterale spense l'infermo il 21 febbraio. L'intero decorso della malattia, dall'epoca in cui i primi disturbi si erano resi subiettivamente avvertiti, alla morte durò circa cinque mesi. La degenza ospitaliera non si protrasse che per un mese.

Discussione diagnostica. — Anzitutto è opportuno e necessario far notare due caratteri generali che dominano il quadro clinico attuale: l'insidiosità dell'inizio, e la rapidità del decorso, fatale.

L'anamnesi è completamente muta circa la determinazione apparente dell'affezione; nessuna traccia di traumi, di malattie vertebrali. L'unico criterio utilizzabile, per un certo valore analogico, era l'esistenza di quei tumoretti molli (di natura fibromatosa) di cui era cosparso il corpo dell'infermo, i quali autorizzavano a sospettare che, riprodottisi in qualche punto del sistema nervoso midollare dell'infermo, tenessero alla loro dipendenza la sindrome descritta.

L'intero decorso della infermità era durato cinque mesi, brevissimo decorso, come si vede, anche se fin dall'inizio del periodo morboso, il quadro sintomatico si fosse manifestato intero e completo. Ma questo periodo di cinque mesi va ancora suddiviso nettamente in due parti; in una parte, diremo così, di *preparazione*, che durò ben quattro mesi, e durante la quale tutti i fenomeni morbosi consisterono in una debolezza marcata degli arti inferiori ed in parestesie ai piedi; ed in una seconda parte, diremo così, di *stato*, nella quale si manifestarono e si successero, tumultuariamente, tutti gli altri elementi del quadro fenomenico; la paralisi, i disturbi degli sfinteri, i disturbi della sensibilità, l'escara al sacro, e che fu chiuso dall'esito fatale.

Maggiore rapidità di decorso, invero, crediamo noi che sarebbe difficile immaginare in una malattia nervosa cronica.

***

Quanto ai sintomi clinici, per ragione di trattazione, li divideremo nei loro gruppi razionali. Ed eccone gli elementi:

a) « Una paresi motrice degli arti inferiori presto trasformatasi in paraplegia, « uguale dai due lati, flaccida (abolizione dei rotulei, degli achillei), e contrasse-

« gnata da atrofia a carattere simmetrico, e più intensa nella regione prossimale
« dei due arti inferiori (muscoli glutei e delle coscie) con presenza di contrazioni
« fibrillari nei muscoli atrofici ».

b) « Una paralisi vescico-rettale; questa si iniziò con lesione del centro dello
« sfintere anale (stipsi prima e poi incontinenza di feci), e poi si complicò con le-
« sione del centro motore della vescica (incontinenza di urine) ».

c) « Disturbi trofici, i quali, oltre l'atrofia muscolare già accennata, consiste-
« rono nella determinazione, in modo e carattere acuto, di escare al sacro e alle
« gambe ».

d) « Disturbi della sensibilità; gli uni subiettivi, consistenti in parestesie ter-
« miche (senso di freddo) comparse anzitutto ai piedi, e poi propagatesi in alto
« lungo gli arti inferiori stessi, *ma mai tramutatesi in veri e propri dolori;* gli altri
« obiettivi, presentatisi sotto forma di una zona di anestesia ano-perineo-scrotale,
« continuantesi, a destra solamente, con una zona di anestesia glutea, risalente in
« alto fino all'estremità inferiore del sacro, e prolungantesi in basso, nella coscia, a
« carico solo del margine postero-interno di essa; nella gamba, posteriormente per
« tutta la superficie cutanea dal poplite in giù, anteriormente per la sola zona
« antero-laterale esterna, fino al piede compreso. A sinistra invece l'anestesia co-
« minciava dalla piega glutea e discendeva posteriormente fino alla regione malleolare
« limitandosi solo alla parte laterale esterna; anteriormente occupava la sola zona
« laterale esterna, con perfetta simmetria rispetto all'altro lato, invadendo, anche qui,
« tutto il piede.

***

Discutiamo particolarmente questi gruppi di sintomi. Ma, anzitutto, precisiamo il carattere di sede in altezza.

Si comprende perfettamente come il quadro di una paralisi flaccida atrofica degli arti inferiori, con rapidi e profondi disturbi degli sfinteri, con disturbi della sensibilità a tipo radicolare, con sì grave lesione della nutrizione dei tessuti, con disturbi obiettivi della sensibilità a tipo radicolare non permettesse dubbi, circa la sede della lesione. Si doveva perciò trattare, indubbiamente, di una affezione della porzione lombo-sacrale dell'asse nervoso spinale, o, per essere più precisi, di una e affezione risiednte nel canale lombo-sacrale.

Ma a quale piano, a quale segmento midollare o radicolare dovevano assegnare la sede della affezione?

La distribuzione dei disturbi motori e quella dei disturbi sensitivi non permettevano un responso chiaro ed univoco. Infatti, dal punto di vista motorio noi eravamo in presenza di una paralisi dei muscoli dipendenti dal plesso sacrale (muscoli della faccia posteriore della coscia, muscoli della gamba e del piede), e di quelli dipendenti dal plesso lombare (muscoli adduttori, muscoli della faccia antero-esterna ed interna della coscia). Tanto è vero che il malato, dalla cintola in giù, dopo i primi giorni di degenza ospitaliera, era completamente immobilizzato. Dal punto di vista sensitivo, invece, noi ci trovavamo di fronte ad una lesione quasi totalmente inclusa nel plesso sacrale, in quanto che la zona di anestesia ano-perineo-scrotale denunciava una offesa della III radice sacrale, le due zone antero-laterali esterne

delle gambe una offesa della V radice lombare, le due zone posteriori una partecipazione della IV, V radice lombare; e I, II, III sacrale (rispettivamente, a sinistra, della V lombare e della I sacrale; a destra, della IV e V lombare, della I, II, III sacrale). Il còmpito diagnostico pertanto procedeva abbastanza sicuro nella assegnazione di una sede che comprendeva sicuramente la regione dell'epicono di Minor (V segmento lombare, I e II sacrale); ma doveva ammettere e concedere che l'affezione avesse debordato dai limiti segnati, sfiorando in alto il rigonfiamento lombare (partecipazione della IV lombare), in basso il cono terminale (partecipazione della III sacrale).

Concordavano nel concetto di una lesione scaglionata a questa altezza tutti gli altri sintomi. La persistenza del riflesso cremasterico assicurava la possibilità della conduzione ancora attraverso il I, II, III segmento lombare, e quindi permetteva di indurre che gli effetti della lesione non si fossero spinti più in alto nel rigonfiamento lombare. L'abolizione del riflesso rotuleo e dell'achilleo denunciavano una interruzione della conduzione per lo meno a livello del IV segmento lombare, verso l'alto, e per lo meno a livello del III sacrale, verso il basso. Ma la presenza dei disturbi vescico-rettali, che clinicamente sono sintomi necessari delle lesioni del cono, persuadevano a protrarre la estensione del processo morboso, ancora più in basso di quello che non permettessero i disturbi obiettivi della sensibilità, suggerendo una invasione dei segmenti inferiore al III sacrale, livello al quale ci avrebbe fatto arrestare la constatazione delle anestesie radicolari.

Contraddiceva invece al concetto di una invasione dei segmenti midollari accennati, nel senso che una lesione unica e continua li avesse in certo modo sequestrati (per esempio, un tumore) il fatto che il riflesso plantare si fosse mantenuto superstite, in mezzo alla perdita degli altri, a lui superiori (rotuleo), ed a lui inferiori (achilleo). Il riflesso plantare ha il suo arco attraverso il I e II segmento secrale; esso è quindi come intercalato fra gli archi del rotuleo e dell'achilleo. Come si sarebbe conservato immune se alla interruzione delle regioni in cui passano il rotuleo e l'achilleo noi avessimo voluto assegnare una causa unica? Confessiamo che questo sintoma negativo ci tenne perplessi, e ci orientò, per un certo tempo, verso l'ipotesi di una lesione radicolare, la sola che avrebbe potuto rendere possibile questa dissociazione.

In quanto che, assegnata la sede in altezza alla lesione, noi dovevamo risolvere un quesito più delicato e più complesso. Eravamo di fronte ad una lesione midollare, o ad una lesione radicolare? E per dir questo, avevamo a nostra disposizione qualche criterio di certezza, o dovevamo far tesoro dei nostri criterî di presunzione?

Diciamo subito che solo vagliando accuratamente tutti i sintomi, e rettamente interpretando l'anamnesi ed il decorso, ci fu possibile di presumere la sede precisa dell'affezione, e la ricchezza dei criteri che ne traemmo, fu ampiamente confortata dal reperto anatomo-patologico.

a) *Anamnesi*. — L'assenza completa di ogni causa estrinseca, attuale o remota, della malattia, insieme alla subitaneità dell'inizio, erano favorevoli al concetto di una lesione midollare. Il tipo etiologico di una affezione che si inizia improvvisa e

raggiunge presto la sua fisionomia completa è dato dal trauma; la mancanza di questo, indirizza subito il pensiero alla esistenza di una causa che, gravitando sopra una regione nella quale gli elementi nervosi non sono dissociati, ma ci si permetta la parola, associati, e strettamente fra loro, ne sequestra rapidamente un numero ed un complesso tali, da rendere traducibile la loro lesione in forma brusca ed in fisionomia completa. L'invasione delle radici da parte di un processo morboso è necessariamente più lenta, più graduale, più parziale.

b) *Il decorso.* — Il decorso fu contraddistinto da due caratteri assai suggestivi per la sede midollare: la rapidità ed il progressivo peggioramento.

Perciò questi due criteri, sebbene ambedue *estrinseci*, costituirono la prima e la non meno valida presunzione della quale noi profittammo per porre la diagnosi.

Ma una ricchezza non minore di dati ci venne fornita dai criteri *intrinseci*.

c) *Le contrazioni fibrillari.*

c) *La rapidità dell'atrofia muscolare.* — Questi due caratteri, associati, persistenti, intensi, ed in certo modo anche uguali nella loro intensità, deponevano per una lesione della sostanza midollare. Accresceva qnesta probabilità anche la rapidità del modo col quale si erano prodotti, talchè poteva dirsi che si fossero rivelati, oltre che precocemente, anche nello stesso periodo cronologico. Non era improbabile perciò che essi fossero sotto la dipendenza di una affezione nucleare, unica sede che avrebbe potuto spiegarne la precocità e la intensità.

e) *L'assenza di dolori.* — Avremmo dovuto collocare primo fra gli altri questo importantissimo carattere, del quale, al contrario di quelli già ricordati, il valore più elevato era costituito dalla sua qualità negativa. Infatti è noto che le affezioni delle radici non si scompagnano quasi mai dall'elemento doloroso; le poche eccezioni ricordate nella letteratura sono ben lungi dall'infirmare la regola; anzi uno dei caratteri tipici dell'affezione radicolare è dato dalla precocità delle manifestazioni dolorose. Il completo silenzio di esse, invece, nel nostro caso, e per tutta la durata della malattia, era perciò di una eloquenza tanto più persuasiva, quando si fosse voluto tenere in giusto valore un altro sintoma, che della persuasione suggerita da quello, si faceva riprova ed argomento convalidatore. Intendiamo riferirci al

f) *carattere radicolare dei disturbi obiettivi della sensibilità.* — Infatti, ove si fosse voluto interpretare questo aspetto sintomatico come rivelatore di una lesione radicolare, in qual modo esso poteva conciliarsi colla assenza completa di dolori veri e propri nei territori occupati dalla anestesia? Non costituisce un assurdo clinico la opinione che l'affezione di una radice sensitiva possa proiettarsi con l'anestesia che è la prova della sua morte, ma non segnalarsi col fenomeno dolore, che è la prova della sua sofferenza? Noi perciò non esiteremmo ad attribuire alla dissociazione di questi due sintomi un valore che esce dal campo della presunzione, per avvicinarsi e penetrare in quello della certezza, e che potrebbe concretarsi così: *L'assenza constatata di dolori nei territori occupati da una anestesia a tipo radicolare costituisce una prova di certezza per la sede midollare della lesione.*

Detto questo, potremmo anche passare sotto silenzio il valore del contributo presuntivo che l'analisi degli altri sintomi poteva fornire, e che, brevemente rias-

sumendo, consisteva nell'apprezzamento *dei disturbivescico-rettali, nell'escara al sacro e alle gambe, nella simmetria dei sintomi*, ecc.

Perciò, basandoci sul complesso dei fenomeni accennati, ponemmo, in vita, la diagnosi di *tumore* (in senso lato) *della porzione lombo-sacrale del midollo, e probabilmente dell'epicono e del cono midollare.*

All'autopsia, che ci fu concessa, e che fu illustrata dal prof. Marchiafava, avemmo il seguente reperto: Una massa caseosa, della grossezza di una nocciuoia, occupava lo spessore della parte più estrema distale (epicono e cono) del midollo spinale, estendendosi per buona parte della sostanza nervosa, circondata all'intorno da una zona di tessuto grigio-splendente. Si trattava con tutta evidenza, perciò, di un *tubercolo solitario*, del diametro di 6 o 7 mm., circondato da una corteccia risultante dalla sostanza nervosa midollare, più spessa anteriormente che posteriormente, dove era ridotta ad una sottilissima lista.

Una zona di rammollimento del tessuto nervoso sovrastante al tubercolo si estendeva fino alla parte inferiore del rigonfiamento lombare. Le radici nervose, apparentemente, almeno nel loro tragitto extra-midollare, non erano invase dalla neoformazione tubercolare. La porzione centrale del tubercolo risultava di un ammasso caseoso, di consistenza e qualità non uniformi, ma formato da un conglomerato di piccoli tubercoli. Tubercoli di tipico aspetto, con cellule giganti, era agevole riscontrare nella zona grigia. A piccolo ingrandimento si potevano mettere in evidenza masse intensamente colorate, dall'aspetto apparente di cellule giganti; ma osservandole ad un ingrandimento più forte, si distingueva bene che si trattava d'ammassi endovasali, occludenti le arteriole della zona grigia pericaseosa. Tali ammassi, cioè, non erano che emboli streptococcici.

Da questo reperto veniva chiaramente lumeggiato il processo morboso le cui evoluzione fu mortale per il nostro paziente. La piaga di decubito fu evidentemente la porta d'ingresso dei germi, i quali invasero il torrente vasale, accumulandosi nei vasi circostanti alla zona peritubercolare. Il malato soccombè, pertanto, ad una setticemia streptococcica (broncopolmonite terminale) di cui unica testimonianza clinica fu la febbre, che si accese e salì altissima negli ultimi sei o sette giorni precedenti la morte.

L'assenza di alterazioni morbose in tutti gli altri organi, accuratamente esaminati, la mancanza assoluta di qualunque altra localizzazione tubercolare, oltre che rendere più importante la varietà anatomopatologica del caso clinico, non consentono altra spiegazione.

***

Caso III. — *Pachimeningite tubercolare lombo-sacrale.* — L... P..., di anni 52, pastaio. Giunse all'ospedale (Policlinico Umberto I), il 9 giugno 1907.

I dati che potemmo raccogliere circa i suoi antecedenti familiari, non offrirono alcun interesse rispetto alla sua malattia attuale. I suoi antecedenti morbosi familiari consistevano in una infezione vaiuolosa sofferta nel 1872, una infezione blenorragica decorsa 32 anni innanzi. La affezione per la quale riparò all'ospedale era cominciata, a detta del malato, dieci anni prima, e sembrava avesse avuto una origine traumatica. Un giorno, mentre lavorava, era scivolato e caduto, battendo il perineo sopra una spranga di ferro, e riportando una semplice contusione, senza

lesione esterna. Il dolore peraltro doveva essere stato modico, perchè il malato aveva proseguito a lavorare.

Dopo un paio di mesi aveva cominciato ad avvertire dolenzia alla radice dell'arto inferiore destro, onde si determinava facile stanchezza e claudicazione. Tali disturbi, abbastanza ben tollerati dall'infermo, durarono, da soli, più di un anno; per essi egli riparò all'ospedale di Santo Spirito, dove, sembra, fu curato per sciatica (cauterizzazioni dorsali sacro-lombari). Ne uscì dopo tre mesi, ma nelle stesse condizioni. Decorso un anno da tale episodio, il malato vide comparire un seno fistoloso perianale, che fu operato all'ospedale di San Giacomo; poco tempo dopo, però, altri seni fistolosi si aprivano alla base dello scroto, nel perineo.

Proseguiva intanto, cogli stessi caratteri, lo stesso dolore già accennato all'arto inferiore destro.

Nel mese di giugno 1905 (l'intervallo fra i periodi antecedenti e questa data non era stato per lui mai immune dai disturbi dolorosi), egli cominciò a notare gonfiore nella radice dell'arto inferiore destro, che presto ne fu tutto guadagnato, senza dolore e senza aumento del dolore che già lo offendeva. Tale edema, però, scompariva col riposo notturno. L'infermo allora entrò al Policlinico (III padiglione) dove fu sottoposto ad atto operativo, e con esito assai felice, in quanto che che il dolore alla gamba destra scomparve, e la deambulazione ritornò normale.

Questo benessere, che al malato sembrava straordinario, durò fino ai primi del mese di maggio 1907. Ma in quest'epoca il povero tormentato fu assalito improvvisamente da dolori fierissimi alla regione lombare, che presto si diffusero al bacino e ad ambedue gli arti inferiori, con indebolimento marcato della forza muscolare all'arto inferiore destro. Riparò nuovamente, fiducioso, al Policlinico, e ricorse all'opera chirurgica (II padiglione); ma questa si limitò, seguendo la indicazione delle sue condizioni di allora, alla dilatazione graduale dell'uretra, e alla pratica di semicupi caldi. Crebbe frattanto rapidamente la debolezza motoria dell'arto inferiore destro, che in breve si paralizzò del tutto. Ed il malato fu allora trasferito in reparto medico (V padiglione).

* * *

I suoi disturbi morbosi, allora, presentavano questa fisionomia:

a) *paralisi flaccida atrofica* dell'arto inferiore di destra, nel quale erano possibili solo i movimenti di flessione plantare delle dita del piede; talvolta era concessa anche qualche lieve flessione del ginocchio;

b) *amiotrofia marcata* di ambedue gli arti inferiori e flaccidità muscolare notevolissima;

c) *disturbi della reflettività*, consistenti in abolizione del rotuleo a destra, e in notevolissimo indebolimento a sinistra; in abolizione degli achillei; in indebolimento del plantare a destra;

d) *disturbi della sensibilità*: 1°) subiettiva, consistente in dolori violenti, di carattere lancinante e terebrante, non continui, parossistici, risiedenti quasi costantemente nell'arto inferiore destro, ma flagellanti molto spesso ambedue gli arti, con origine dal sacro. La pressione sui tronchi nervosi (sciatico, crurale) provocava vivo dolore, più a destra che a sinistra, non sulle masse muscolari; esisteva il segno di Lasègue a destra. La pressione era anche dolorosa sull'apofisi della I e IV vertebra lombare e I sacrale; 2°) obiettiva, consistenti in lieve ipoestesia per tutti i tre modi della sensibilità cutanea, estesa fino alla radice della coscia destra.

e) *integrità degli sfinteri.*

* * *

La degenza del malato nel padiglione, durò fino ai primi giorni del mese di novembre (il 9), epoca nella quale il malato soccombè; l'intero periodo di stato si protrasse perciò per cinque interi mesi. Il decorso fu di costante e continuo peggioramento, all'infuori di brevi soste dei fenomeni dolorosi, presto cancellate da violenti riprese degli attacchi.

Verso i primi del mese di settembre si notarono disturbi della funzione vescicale; una mattina ci accorgemmo che il malato urinava per rigurgito.

Nello stesso mese si aprì, al sacro, una vasta ulcera di decubito.

In quell'epoca il quadro sintomatico aveva assunto carattere di maggiore gravità. Infatti si notava:

a) paraplegia completa di ambedue gli arti inferiori (solo movimento concesso era una minima flessione dorsale del piede sinistro);

b) atrofia più intensa che per il passato, senza contrazioni fibrillari;

c) dolore sacrale che cessò all'aprirsi della piaga di decubito (anestesia della regione occupata dall'ulcerazione?). Cessazione dei dolori lungo i tronchi nervosi degli arti inferiori. Presenza di parestesie fastidiose (prurito, torpore, formicolio) lungo i due arti inferiori;

d) manifestazione flogistica subacuta all'articolazione del ginocchio sinistro (artrite?);

e) abolizione dei riflessi negli arti inferiori;

f) sensibilità tattile, dolorifica, termica, integra negli arti inferiori;

g) disturbi gravi degli sfinteri. Perdita completa delle urine (però mantenimento della sensibilità vescico-uretrale). Perdita frequente di feci; talora continenza per qualche giorno, poi paralisi per più giorni di seguito.

Dalla comparsa dei disturbi vescico-rettali, il decorso precipitò, attraverso una rapida e profonda cachessia, una infezione vescicale, una piressia intermittente, stati deliranti episodici, fino alla morte, che chiuse il ciclo delle sofferenze dell'infermo, il 9 novembre 1907.

* * *

Confessiamo che la prima impressione che ritraemmo dall'esame obbiettivo dell'infermo, non fu tale da guidarci alla retta diagnosi dell'affezione.

Il primo concetto diagnostico per quanto di carattere provvisorio e di probabilità, fu quello di una affezione dei nervi periferici. La unilateralità dei disturbi motori, allora limitati all'arto inferiore di destra, la caratteristica anamnestica ed attuale dei dolori, e la loro sede (sacrale e negli arti), la constatazione della sensibilità dei tronchi nervosi alla pressione, l'atrofia delle masse muscolari degli arti inferiori senza contrazioni fibrillari, l'abolizione dei riflessi, il carattere flaccido della paralisi stessa, l'assenza dei disturbi degli sfinteri, la relativa moderazione della comparsa dei sintomi, ci parvero altrettanti criteri favorevoli al concetto di una

lesione del neurone periferico, che avesse portato i suoi effetti sulle diramazioni sensitive e motrici dei nervi degli arti, danneggiandole in modo ineguale. Tutti i caratteri surricordati non contrastavano infatti all'ammissione di una affezione polinevritica.

È nota, fin dall'epoca in cui furono pubblicati i lavori di Pitres e Vaillard, Kahler, Raymond ed altri, la frequenza della invasione dei nervi periferici negli individui affetti da tubercolosi. Dimodochè anche questa presunzione di natura non trovava ostacoli, allorquando si rifletteva alla più che probabile, quasi certa natura tubercolare di quei cronici processi flogistici che avevano determinato, nel nostro infermo, l'apertura di quei seni fistolosi per i quali egli aveva, in passato, fatto ricorso all'opera chirurgica.

Se non chè, l'ulteriore decorso della malattia, e la comparsa di altri segni che abitualmente non si accompagnano alla polinevrite, ci indussero a pensare che forse conveniva di trasportare più in alto la sede della lesione, interpretando i disturbi ritenuti prima alla dipendenza della nevrite multipla, come dovuti invece ad una affezione risiedente nel canale lombo-sacrale, senza pregiudicare la indicazione della sede, midollare o radicolare, di essa.

Criteri di presunzione di notevole efficacia, infatti sembravano essere i seguenti:

a) *inizio dell'affezione.* — Questa si era iniziata in modo, diremo quasi, cronico, svolgendosi, per parecchi anni di seguito, sulla trama di una manifestazione dolorosa che occupò sin dal principio una sede unilaterale (l'arto inferiore destro), oscillando di intensità fra minimi e massimi, e trasferendosi più tardi anche alla regione sacrale, quasi che il processo che la determinava avesse, in certo modo, allargate le sue basi. E che così fosse, ne fece testimonianza indubbia, più tardi, la debolezza motoria che guadagnò pure l'arto destro, divenuto, all'ingresso nell'ospedale, già paralitico e dolentissimo. Tale decorso non è davvero indizio di probabile lesione midollare; ma, alla stregua delle attuali esperienze cliniche, volge il pensiero alla invasione lenta e graduale di vari gruppi di radici spinali, sensitive prima e motrici poi, in questo caso tanto del plesso sacrale quanto del plesso lombare (muscoli della coscia e muscoli della gamba);

b) *asimmetria dei sintomi.* — Questo è un altro carattere generale presuntivo delle lesioni radicolari; e qui esso ebbe manifestazione tipica, prima colla limitazione dei fenomeni dolorosi a destra, poi colla sovrapposizione ad essi dei fenomeni paralitici. Più tardi questa asimmetria fu cancellata dallo svolgimento e dalla complicazione del quadro sintomatico, ma fu netta all'inizio e si prolungò tale per parecchi mesi;

c) *fenomeni dolorosi.* — Sarebbe superfluo insistere nuovamente qui sul valore di questa constatazione, che ha troppo per sè gli elementi probativi della precocità, della tenacità, del tipo che assumevano, per non essere attribuiti a sofferenza delle radici;

d) *disturbi di reflettività.* — La abolizione degli achillei, d'ambo i lati, la lesione grave e pure bilaterale dei rotulei (abolito a destra, indebolito a sinistra), dovendo essere conciliate colla persistenza del plantare da un solo lato (a sinistra),

inducevano più facilmente al pensiero che la loro lesione fosse dovuta a processi interrompenti la conduzione delle radici, onde la integrità di uno dei plantari veniva attribuita alla immunità della rispettiva radice in mezzo alla invasione delle altre;

e) *disturbi degli sfinteri.* — Qui ricorreva quel carattere dissociativo che abbiamo già accennato nella parte generale. Si aveva cioè fin dall'inizio della rivelazione della partecipazione del centro vescicale, una netta separazione fra la innervazione motrice e la innervazione sensitiva vescico-uretrale. E ricorreva pertanto l'applicazione di quella norma di probabilità: che, cioè, la constatazione della incontenenza urinaria con conservazione della sensibilità vescico-uretrale deponga per la esistenza di una lesione radicolare.

Entrati in questo concetto, si doveva pensare altresì alla estensione notevole del processo, e poichè fenomeni sensitivi e motori avevano guadagnato rapidamente di estensione e di intensità, indurre che la affezione, rispettosa più delle radici sensitive che delle motorie, inquantochè se aveva attaccato le prime in ordine di tempo, non aveva loro inflitto quel danno che aveva prodotto nelle motorie (donde la mancanza di salienti disturbi obiettivi della sensibilità), dominasse eventualmente i due plessi, lombare e sacrale, gravando sopra il vasto campo radicolare della coda equina. La morte dell'infermo sciolse il dubbio.

Infatti all'autopsia si riscontrò che la regione terminale del midollo (epicono e cono) era inglobata e come rinserrata da un tessuto ispessito facente strettamente corpo colle meningi. Tale tessuto era notevolmente spesso sul davanti del midollo, ma lo circondava quasi del tutto a cingolo, impigliando anche le radici che a quell'altezza uscivano dal midollo. Si trattava dunque di un ispessimento delle meningi spinali, di una pachimeningite cronica, cioè, di natura tubercolare.

Conclusioni.

Da ciò che abbiamo esposto, si vede che, in materia di affezioni delle estreme porzioni distali del midollo spinale, la localizzazione più difficile è la assegnazione di una sede midollare o radicolare, che la assegnazione, in altezza, del segmento, midollare o radicolare, leso. In una parola, la diagnosi di sede in profondità è molto più difficile che la diagnosi in sede di altezza.

Non esistono criteri di certezza per la discriminazione della sede midollare o radicolare all'infuori di quello da noi accennato; e che consiste nella presenza di una anestesia a tipo radicolare contemporaneamente all'assenza di dolori nei campi occupati dall'anestesia (criterio tratto dal caso II).

Nell'assenza di questo segno di certezza, la diagnosi si deve basare sopra la valutazione (accettazione o eliminazione) dei cosidetti *criteri presuntivi, estrinseci ed intrinseci.*

Tipico è il miglioramento che per regola si produce nelle lesioni della coda equina, come lo dimostra il caso I, nel quale i fenomeni primitivi si dovevano

alla compressione in massa dello stravaso sanguigno, ed i residuali permanenti alla organizzazione del coagulo sanguigno.

La impossibilità di discriminare le lesioni midollari da quelle radicolari, depone in favore del concetto di Déjérine, secondo il quale la topografia midollare non sarebbe segmentaria, ma nettamente radicolare. Nel nostro II caso, infatti, un tumore puramente midollare dette una anestesia periferica a tipo nettamente radicolare.

II.

Istituto di Patologia e Clinica medica dell'Università di Perugia
diretto dal Prof. R. Silvestrini.

Meningo-encefalite sifilitica con vasto ematoma.

Le iniezioni endovenose di sublimato nella sifilide cerebrale

per il dott. A. TREROTOLI, assistente.

Tratterò brevemente di un caso di sifilide cerebrale riguardante L... S..., di anni 36 da Perugia, infermiera al sifilicomio, ricoverata in clinica il 26 gennaio 1908.

Precedenti ereditari. — Genitori viventi e sani. La mamma ebbe un aborto pare causato da una caduta, un parto prematuro con feto morto e cinque figli di cui uno morì in tenera età, un altro a 21 anno di tubercolosi polmonare, altri due vivono e stanno bene, l'ultima è la paziente.

Precedenti personali. — Nata a termine di parto fisiologico ebbe latte materno, camminò a 17 mesi, ebbe dentizione precoce. Non presentò mai alcun segno di scrofola o di sifilide ereditaria; a tre anni soffrì di vaiolo. Mestruò per la prima volta a 13 anni senza dolori, ed in seguito le mestruazioni sono state sempre regolari per durata e periodo di ritorno, ma piuttosto scarse e pallide. A 17 anni, soffrendo di disturbi dovuti a stenosi anale, le fu praticata la dilatazione dello sfintere, che aggravò la stenosi invece di arrecare miglioramento. A 24 anni prese marito, ma è sempre rimasta sterile. A 29 anni (cioè 7 anni or sono) la paziente ebbe un'ulcera al labbro inferiore in prossimità della commessura di destra, che si presentava piccola, dura, lucente e della quale rimane ancora visibile la cicatrice. Poco tempo dopo ebbe cefalalgie, dolori agli ossi, dimagrimento, pallore, poliadenopatia generalizzata ad elementi piccoli, duri, indolenti. La paziente non si è accorta d'aver avuto manifestazioni cutanee. Si è per i primi tre anni sottoposta a cura iodo-mercuriale e poi di nuovo nell'aprile dello scorso anno.

A 32 anni (cioè 4 anni or sono) ebbe parecchi furunculi nella regione perianale che guarirono in breve tempo. A 34 anni (due anni or sono) fu inferma di tifo addominale per circa 30 giorni. Nello scorso anno ebbe cefalea intensa che le durò cinque o sei giorni e che fu curata con somministrazione di antipirina. Circa sette mesi fa ebbe una eresipela alla coscia sinistra che fu curata chirurgicamente avendo dato luogo ad ascessi. Quattro mesi or sono fu affetta da bronco-polmonite destra che la tenne a letto per una quarantina di giorni. Si rimise da questa malattia, ma le residuò debolezza, senso di vertigine, lieve cefalea che però era più intensa al mattino e non si esacerbava durante la notte.

Non ha abusato di alcool; ha lavorato sempre molto ed è vissuta in discrete condizioni di vitto e di ambiente.

Inizio e decorso della malattia attuale. — Il 23 gennaio la paziente, dopo un pasto piuttosto abbondante era seduta presso la finestra di casa sua al sole del pomeriggio, quando fu improvvisamente assalita da fortissima cefalea. Si svestì ed andò a letto, ma fu presto presa da vomito che si ripetette parecchie volte. Qualche ora dopo entrò in istato comatoso: non si lamentò più, non chiese più nulla, solo di tanto in tanto accennava alla fronte per indicare la persistenza della cefalea, mentre non rispondeva alle domande che le si sivolgevano e restava col corpo immobile. In queste condizioni rimase 24 ore: poi svegliatasi continuò a lamentarsi del dolor di capo mentre conservava perfetta memoria dell'inizio del male. Le ricominciò intanto il vomito che si ripeteva ad ogni piccola ingestione di cibo e che cessò solo in 5ª giornata di malattia, cioè dopo l'ingresso della paziente in clinica. Non ha avuta nessuna convulsione generale o parziale, è rimasta sempre apirettica. In questi giorni la paziente ha avuta emissione involontaria di urine e di feci.

La cefalea si mantiene sempre assai intensa ed aumenta nelle ore della sera, ore in cui la inferma mostrasi pure più stordita ed ha maggior delirio. Dall'in-

Fig. 1ª

gresso in clinica la malata è restata sempre con la coscienza alquanto torpida, preferendo rimaner quieta con gli occhi chiusi; solo se chiamata essa solleva per un momento le palpebre, fissa lo sguardo attonito sui vicini, poi ritorna nello stato primitivo. Nei momenti in cui è più sveglia risponde con parole impacciate alle domande che le si fanno, però mostra di avere un ricordo, un po' tardo sì, ma esatto delle sue cose. Lasciata a sè la inferma, prima di ricadere nel suo stato soporoso, dice parole sconnesse e si lamenta dell'intenso dolore al capo (Fig. 1ª).

Stato presente. — Donna robusta; di statura superiore alla media; di costituzione scheletrica regolare; con masse muscolari bene sviluppate ma molto flaccide ed ipotoniche, tanto agli arti superiori che inferiori; con cute di colorito pallido-terreo che presenta tardo ma evidente il fenomeno della dermografia; con mucose visibili pallide; con pannicolo adiposo ben conservato. Il decubito è indifferente, preferito il laterale destro o sinistro. La fisonomia nei momenti di parossismo doloroso è quello di una persona molto stordita, molto sofferente; nei momenti invece di requie esprime chiara la preoccupazione da cui la paziente è internamente agitata per il suo male al capo ostinato, senza tregua.

Respirazione calma, a tipo toraco-addominale, atti respiratorii 22 al m′. Polso ritmico, piccolo, frequenza 88 battiti al m′. Temperatura normale.

Capo. — *Cranio.* — Subiettivamente la paziente accusa cefalalgia continua, ostinata, ribelle ai comuni medicamenti ma che, a quanto dice la malata, sembra non abbia esacerbazioni serotine. La psiche fuggevolmente integra nei momenti di risveglio è invece quasi sempre sub-delirante nei parossismi dolorosi, specie sulla sera, tanto da far pronunciare alla paziente discorsi sconnessi. La memoria è un po' offuscata: conserva un ricordo un po' tardo, ma esatto, delle cose accadutele negli ultimi giorni. Il cranio di forma dolicocefala è ricoperto da capelli neri, diradati specie nelle parti laterali. Pigiando sulla fronte, si suscita lieve dolenzia.

Faccia. — Ricoperta da cute di colorito pallido-terreo, con mucose visibili di colore roseo pallido. Al primo guardare in viso l'inferma, si è colpiti da una lieve asimmetria nei tratti mimici dovuta a deficienza del facciale inferiore destro, per cui la commessura labiale dello stesso lato è più bassa di quella sinistra, il solco naso-labiale destro è più spianato di quello dell'altro lato, e anche la gota è più cadente a destra. Facendo compiere dei movimenti, mentre si nota la solita deficienza a carico del facciale inferiore destro, nulla si rileva a carico di quello superiore e di quello dell'altro lato. Durante questi movimenti nella parte paretica compare presto un tumore a piccole escursioni che cessa col cessare dei movimenti. I punti d'uscita del V, specie i sopra e sotto orbitali, sono leggermente dolenti.

Occhio. — Nulla a carico nè dell'apertura nè dei movimenti delle palpebre le quali si muovono sinergicamente; le occhiaie sono un po' infossate e contornate da un largo alone bluastro. I globi oculari normalmente sporgono dalla arcata orbitaria e presentano uno spiccato strabismo coniugato verso destra, che in certi momenti si accentua, si dilegua quasi del tutto in altri. I movimenti dei bulbi oculari sono possibili in tutte le direzioni e si compiono senza oscillazioni anormali. La paziente non può tenere a lungo gli occhi in una data posizione, poichè presto, come vinta da stanchezza, riporta i bulbi nella posizione più comoda. La sclera, la cornea, l'iride non presentano segni di pregresse malattie; la pupilla sinistra è più ampia della destra, entrambe reagiscono torpidamente alla luce, all'accomodazione. La paziente, dato lo stato torpido della intelligenza, risponde contraddicendosi, ma da ripetuti esami, pare che non vi siano fenomeni di diplopia, invece si rileva, sebbene la paziente deponga incertamente, emianopsia a destra.

Bocca. — Sul labbro inferiore, vicino alla commessura labiale destra si nota la piccola cicatrice già descritta. La dentatura è discretamente conservata, non mancando che tre denti nell'arcata superiore. La lingua, ricoperta da patina biancastra piuttosto spessa, non presenta deviazioni, solo quando fuoriesce dalle arcate dentarie ha un tremore a piccole escursioni. L'alito è un po' fetido; la parola ha un timbro nasale ed è leggermente impacciata.

Esame del collo. — Subiettivamente la paziente si lagna di dolore alla nuca. Obbiettivamente è degna di nota la posizione del capo rispetto al collo; la testa è in estensione e pare che la paziente guardi in alto. Non esiste vera rigidità della nuca, ma la paziente, invitata a voltarsi, compie lentamente i movimenti del capo sul collo. Comprimendo fortemente sulla nuca si provoca un certo dolore. Non si palpano glandole nè si ascoltano rumori speciali sul fascio vascolare.

Esame del torace. — Nulla subiettivamente, eccetto qualche colpo di tosse, residuo della sofferta bronco-polmonite. Obbiettivamente nulla di importante si rileva a carico dei polmoni, sia alla percussione che all'ascoltazione. Il cuore trovasi nei limiti normali: netti i toni cardiaci. Il limite superiore del fegato si trova al V spazio intercostale sull'emiclaveare, quello della milza all'VIII spazio sull'ascellare media.

Esame dell'addome. — Soggettivamente la paziente accusa qualche dolore ai lombi. Obbiettivamente è solo degno di nota l'abbassamento del limite inferiore del fegato che si trova circa due dita trasverse al disotto dell'arcata costale e si presenta con margine piuttosto duro. Da parte degli sfinteri esiste spiccata incontinenza di urine e di feci, sebbene l'emissione di queste sia ostacolata dal restringimento cicatriziale del retto.

Esame degli arti. — Subiettivamente nulla, obbiettivamente è da rilevare in tutti quattro gli arti un certo grado di ipotonia muscolare che si accompagna a deficienza motoria che raggiunge il grado di lieve emiparesi a sinistra e specie all'arto superiore che è assai più debole del destro. Non segno di Körnig.

Esame dei riflessi. — Tanto i riflessi cutanei che tendinei sono completamente aboliti.

Esame della sensibilità. — Eccetto una lieve iperestesia alla sensibilità dolorifica su la metà destra del corpo, non vi è nulla da rilevare a carico delle diverse sensibilità.

Esame delle urine. — Colorito rosso carico, aspetto limpido, spuma poco persistente e tinta in giallastro, reazione acida, densità 1030, cloruri e fosfati normali, albumina assente, zucchero assente, pigmenti biliari in notevole quantità, pigmento ematico assente. Sedimento: cristalli di carbonato ed ossalato di calce. Non cilindri.

Esame del sangue. — Globuli rossi 3,000,000. Globuli bianchi 7800. Rapporto 1 : 447, Hb (Fleisch) 75 %.

Formula leucocitaria: mononucleati 29 %; polinucleati basofili 0 %, neutrofili 38 %, eosinofili 1 %; linfociti 7 %, forme di passaggio 5 %.

A carico dei mononucleati oltre al numero è notevole la grandezza superiore a quella normale.

Esame del liquido cefalo-rachidiano:

a) *fisico.* Colla puntura alla Quincke si ha fuoriuscita di circa 20 cmc. di liquido discretamente emorragico che, lasciato a sè, fa depositare le emazie ed assume un bel colore giallo oro assai intenso;

b) *istologico.* Esaminato a fresco si vedono molte emazie, leucociti in gran parte mononucleati con granuli di grasso colorabili col rosso Sudan, forme con nucleo in picnosi e carioressi;

c) *batteriologico.* Fatte seminagioni su molteplici mezzi nutritivi liquidi e solidi, non si ha nessun sviluppo di microrganismi. Il liquido s'inietta in alcune cavie senza nessun risultato;

d) *chimico.* Albumina 0.5 ‰; diminuito il potere riducente tanto che occorrono 13 o 14 gocce per avere la reazione di Williamson.

***

Vediamo quali sono i dati più importanti di questa storia.

Un fratello della paziente è morto a 21 anni di tubercolosi polmonare.

Sette anni or sono la paziente, infermiera al sifilicomio, ha avuto un'ulcera molto sospetta al labbro inferiore e, dopo l'ulcera, cefalea, deperimento organico, micropoliadenia.

Quattro anni or sono ebbe furuncoli perianali.

Due anni or sono tifoide.

Sette mesi or sono eresipela alla coscia sinistra.

Quattro mesi or sono ebbe broncopolmonite destra. Residuò debolezza, senso di vertigini, cefalea più intensa al mattino.

Improvvisamente cefalea fortissima, vomito, in breve stato comatoso.

Risvegliatasi avverte più forte la cefalea, ha delirio più forte nelle ore della sera.

Fisionomia a maschera; temperatura normale; torpore psichico, delirio tranquillo.

Paresi del facciale a destra.

Brevi sussulti muscolari nel campo paretico.

Deviazione del capo e degli occhi a destra.

Movimenti dei bulbi liberi.

Anisocoria: reazione pupillare alla luce buona e pronta bilateralmente.

Emianopsia di breve durata.

Ipotonicità degli arti senza differenze apprezzabili fra i due lati.

Riflessi aboliti.

Non albumina nelle urine, nè elementi renali nel sedimento.

Molti leucociti nel liquido cefalo-rachidiano, con prevalenza di piccoli mononucleari, globuli rossi; liquido colorito intensamente in giallo oro.

Quali le diagnosi possibili con una tale sintomatologia?

Una meningite cerebro-spinale epidemica?

Nella *meningite epidemica*, anche quando essa assume la forma apoplettica, si ha spesso temperatura elevata che può raggiungere i 39°-40° C. Nella nostra paziente, invece, mai febbre. E poi il coma, che apre il quadro della meningite epidemica a forma rapida, perdura, mentre la nostra malata si svegliò abbastanza prontamente dallo stato comatoso e solo residuò un certo ottundimento della psiche. Dunque per questi dati, senza contare l'aspetto del liquido cefalo-rachidiano e il nessun reperto in esso di microrganismi, possiamo escludere la diagnosi di meningite epidemica.

Meningite tubercolare? È vero che in questa malattia si possono avere lievi elevamenti termici e che la febbre può mancare; ma sappiamo pure che in tale forma morbosa al primo stadio si ha esagerazione dei riflessi e solo più tardi abolizione; inoltre in questa forma di meningite sono assai evidenti, di regola, i sintomi basilari. Noi invece troviamo nella paziente abolizione dei riflessi fin dall'inizio del male, non sintomi di chiara sindrome basilare. E infine, per escludere la diagnosi di meningite tubercolare, possiamo tener conto di due altri fatti: la mancanza della tela di ragno nel liquido cefalo-rachidiano e la mancanza in esso di bacilli di Kock, anche dopo tenuto il liquido in istufa.

Un *ascesso?* La emianopsia, che fugacemente è stata rilevabile nella nostra inferma per l'obnubilamento della psiche, poteva far pensare ad un ascesso svilup-patosi nel lobo occipitale. Ma la sintomatologia in questi casi, quando è iniziata, va sempre peggiorando, e poi: come pensare ad un ascesso cerebrale, con tutta probabilità streptococcico, senza temperatura?

Anche la diagnosi di *embolia cerebrale* si esclude facilmente quando si pensi al pronto risveglio dal coma che in tale forma morbosa avviene lentamente e tardivamente, quando avviene.

Una *forma uremica?* Si esclude senz'altro una tale forma pensando all'esame dell'urina che è stato sempre negativo.

Un'*emorragia cerebrale?*

Consideriamo meglio il risultato della puntura alla Quinke. Si ebbe nella nostra inferma fuoriuscita di liquido manifestamente emorragico che lasciato a sè (raccoltisi in fondo alla provetta i globuli rossi), assunse un bel colore giallo oro. Allo

esame microscopico si ritrovò grande quantità di leucociti che non potevano essere quelli del sangue travasato perchè in grande numero e perchè nel sangue circolante non esisteva spiccata leucocitosi, ma evidentemente erano l'espressione di un processo infiammatorio. I globuli bianchi mononucleati erano piccoli con tenue alone di protoplasma, scarsi i polinucleati grandi. Il nucleo di alcuni leucociti era frammentato (carioressi), quello di altri molto piccolo ed intensamente colorato (picnosi), nel protoplasma punti di degenerazione grassa. All'esame microscopico non cocchi di nessuna specie, non bacillo tubercolare, non spironema, non tela di ragno; esame culturale negativo.

Il risultato della puntura rachidiana ed il fatto che una energica cura mercuriale aveva portato rapida miglioria non ostavano al concetto di un *processo sifilitico;* ma quale? Una meningite soltanto e di quale periodo? Se del terziario, sola meningite o congiunta a gomma? Emorragia in corso di meningite?

Credo che alla prima domanda si possa rispondere con sicurezza affermando che il processo celtico della paziente è del periodo terziario della sifilide. Infatti noi possiamo ritenere (Strumpell) che la infezione sifilitica sia passata al terzo periodo, quando siano elassi almeno tre anni dalla infezione. Si capisce bene che questo dato è solamente approssimativo essendo in rapporto colla gravità della infezione, colla costituzione dell'inferma, colla cura subita.

La nostra paziente ebbe la manifestazione primaria al labbro sette anni or sono e fu anche sufficientemente curata; possiamo quindi anche senza tener conto degli altri dati che ci serviranno a fare la diagnosi di natura della lesione, ritenere la lesione stessa del periodo terziario della sifilide. A questo dato si aggiunga il mancato reperto dello spirocheta nel liquido rachidiano.

Ma basta il solo processo meningeale a spiegare tutti i sintomi da noi rilevati?

Come spiegare l'insorgere brusco della sintomatologia senza nessun periodo prodromico, l'ictus, il coma, l'emianopsia osservata fugacemente in periodo di molta gravità?

Tutto ciò si accorderebbe meglio col concetto d'emorragia cerebrale.

L'emianopsia induce a pensare che la lesione abbia interessato un lobo occipitale e precisamente il lobo occipitale di sinistra.

Nel periodo terziario le lesioni che sono in rapporto colle meningi e col tessuto cerebrale, sono le alterazioni dei vasi e le neoformazioni gommose.

In quanto al processo anatomo-patologico secondo cui si svolgono le lesioni vasali, non si è ancora d'accordo dai diversi autori.

Heubner, che fu uno dei primi a descrivere tali lesioni, ammette che il processo s'inizi fra la membrana elastica e l'intima con una infiltrazione che poi darebbe luogo a neoformazione di connettivo che subirebbe la fase cicatriziale. Tale processo, che si diffonde poi alla media ed alla avventizia, produrrebbe l'indurimento del vaso, la diminuzione progressiva del suo lume fino all'occlusione completa.

Baumgarten, invece, ammette che il processo s'inizi dalla avventizia e si propaghi poi lungo i *vasa vasorum* alla media ed all'intima.

Molti autori sostengono la prima o la seconda teoria, ma la questione rimane ancora insoluta.

Vandeler trovò nella meninge una infiltrazione parvicellulare, la quale, seguendo gli spazi linfatici perivascolari, si continuava fino nella sostanza cerebrale; nell'intima una proliferazione obliterante dell'endotelio ed in alcune arteriole la formazione di una nuova membrana fenestrata.

Stanziale ritiene che la lesione consiste in una infiltrazione parvicellulare della avventizia alla quale seguirebbe, in un periodo più avanzato, la formazione di tessuto fibroso e si diffonderebbe poi alla tunica media ed all'elastica.

Lanceraux invece ammette che il processo s'inizi dalla tunica esterna se le lesioni sono molto estese, dalla interna se sono circoscritte.

Ortigas ammette che il processo di endo e periarterite siano due processi diversi che potrebbero anche insorgere simultaneamente nello stesso vaso.

Ad ogni modo, qualunque sia il processo anatomo-patologico secondo cui si svolgono le lesioni vasali, quello che vi ha di certo si è che la lesione produce una diminuzione del lume del vaso, per la quale si ha anemia nel territorio irrorato dalla arteria lesa e che questa stessa diminuzione di lume può arrivare fino alla occlusione di tutto il vaso e quindi produrre degerazione e necrosi del tessuto nervoso corrispondente. Altre volte, in seguito alle stesse lesioni, si possono avere dilatazioni aneurismatiche e rottura dei vasi.

L'altro processo pel quale la sifilide può ledere il cervello è la formazione delle gomme di Virchow o piastre gommose di Charcot. Tale processo s'inizia frequentemente dalla pia madre dove si ha la formazione di un tessuto granulomatoso che non resta circoscritto alla meninge, ma passa al cervello lungo i vasi arteriosi, oppure interessa i vasi arteriosi e produce sul cervello gli stessi fatti emorragici e gli stessi disturbi circolatori più sopra descritti.

Nel nostro caso quale la lesione sifilitica che ha prodotti i disturbi, una gomma od una emorragia al lobo occipitale? Le gomme al cervello hanno per sede ordinaria le parti periferiche dell'organo sulla convessità, s'iniziano in un dato punto ed aumentano gradatamente di volume fino a raggiungere dimensioni considerevoli. L'emorragia cerebrale per sifilide, come più innanzi si è detto, è invece dovuta a rottura del vaso che, per il processo celtico, è diventato arteriosclerotico od aneurismatico. Nella nostra inferma abbiamo visto l'insorgenza rapida del male, l'assoluta mancanza di prodromi, quindi non possiamo pensare ad una gomma che insorge lentamente e distrugge man mano il tessuto che invade. L'ictus, la scomparsa quasi totale dei disturbi ci fa ammettere una emorragia nel lobo occipitale per lesione vasale di natura sifilitica. È naturale, data la lesione vasale celtica, ammettere il risentimento delle meningi attraverso alle quali detti vasi si ramificano, ossia ammettiamo una *meningo-encefalite sifilitica.*

Decorso. — Appena entrata in clinica, oltre alle cure sintomatiche, la paziente fu sottoposta ad energica cura mercuriale con iniezioni di sublimato e frizioni di unguento mercuriale quotidiane.

Dopo sei giorni di degenza in clinica, già si nota un notevole miglioramento. Nel diario del 31 gennaio troviamo scritto: persiste la cefalea che però è assai meno intensa.

La paresi del facciale destro si va riducendo. La psiche è assai migliorata; non più incontinenza di urine e di feci. I riflessi superficiali e profondi cominciano a presentarsi a destra, sempre aboliti a sinistra. Dolenti i punti d'uscita del V.

E la migliorìa continuò sempre rapida; i riflessi tornarono anche a sinistra; la cefalea si ridusse molto, la temperatura si fece normale; la psiche un po' meno torpida, tanto che il 6 febbraio potette levarsi di letto. Dal 10 febbraio cessa del tutto la cefalea, permane solo la deficenza del facciale destro e un certo ottundimento della psiche. Il 15 dello stesso mese si nota la riduzione del fegato che non deborda più dall'arco costale. È comparsa stomatite ed abbondante eruzione di acne iodica sul viso. Tali distuıbi però cessano presto mercè opportune cure, tanto che il 28 febbraio la paziente potette essere dimessa dall'ospedale, dopo 30 iniezioni di sublimato e 30 frizioni, in buone condizioni non essendo residuato che un assai breve intorpidimento della psiche ed una leggerissima paresi del facciale destro (Fig. 2ª).

Le condizioni della paziente per tutto il tempo che rimase fuori l'ospedale (circa 40 giorni) furono buonissime. Le fu consigliato di riprendere la cura delle

FIG. 2ª

iniezioni, che la inferma si fece praticare a casa. Dopo una di tali iniezioni le sopravvenne dolore e rossore nella regione della natica destra, rossore che le si diffuse rapidamente e le procurò febbre elevata. Dopo due giorni fu di nuovo ricoverata in clinica dove le fu riscontrata una vastissima eresipela che dalla radice delle coscie invadeva tutto l'addome e si estendeva fino alla metà del torace. Malgrado le cure energiche apprestate la paziente si spense dopo otto giorni di degenza all'ospedale.

Esame [necıoscopico. — Dalla famiglia fu concessa la necroscopia del solo cranio.

Aperta la scatola cranica si notò un certo ispessimento della dura madre che specie in corrispondenza dell'emisfero sinistro presentava opacamenti puntiformi. All'esterno il cervello nulla presenta di anormale. Il cervelletto e l'emisfero destro sono perfettamente normali. Praticato nell'emisfero cerebrale sinistro un taglio orizzontale che mette allo scoperto i ventricoli, si osserva subito un grosso focolaio emorragico ripieno di sangue ben conservato con cisti apoplettica. Il focolaio occupa la parte centrale del lobo occipitale, è separato dalla superficie esterna, ai lati e posteriormente, da uno strato di sostanza cerebrale spessa circa due centimetri, che allo esterno è normale, intorno al focolaio degenerata per circa mezzo cm., ante-

riormente arriva fino al prolungamento occipitale del ventricolo laterale. Il ventricolo non contiene sangue (Fig. 3ª).

Lo stesso focolaio, visto dopo praticato un taglio perpendicolare al primo, si estende in dietro fino ad un centimetro della superficie cerebrale, internamente è diviso dalla superficie esterne da una sottilissima membrana di sostanza cerebrale degenerata che raggiunge lo spessore di pochi millimetri; in avantis i estende fino

FIG. 3ª

al prolungamento occipitale del ventricolo laterale, in alto si estende fino ad occupare circa i due terzi dello spessore totale del lobo occipitale.

Evidentemente l'emorragia non viene dal ventricolo, ma dalle arterie corticali, ciò perchè lo stesso ventricolo non è invaso dal sangue, non è interessata la tela coroidea, invece distrutta molta parte del lobo occipitale fin quasi alla superficie esterna (Fig 4ª).

Esame istologico. — I pezzi son fissati in alcool, formalina, sublimato, liquido di Müller; inclusi in paraffina. I tagli vengono colorati coll'ematossilina ed eosina,

FIG. 4ª

con tionina, rosso Sudan. Il focolaio appare formato da un ammasso di emazie in parte deformate, in parte ben conservate; nella zona periferica si vedono globuli rossi, pallidi, cellule rotonde in parte binucleate, con vacuoli adiposi, pigmento sanguigno libero amorfo, numerose cellule globulifere e pigmentifere contenenti globuli sanguigni. Più all'esterno il tessuto cerebrale riprende il suo aspetto normale. Le meningi nei punti opacati presentano le note di un pregresso processo infiam-

matorio con neoformazione connettivale. I vasi meningeali hanno le pareti ispessite e specie in alcuni punti mostrano chiaramente un processo di endo e periarterite.

Concludendo:

Il decorso, l'esito e poi l'esame necroscopico ed istologico, diedero pienamente ragione alla diagnosi fatta fin dallo ingresso della paziente in clinica.

Il caso mi sembra importante perchè dimostra:

a) come sintomi oculari così lievi e fugaci possano essere l'espressione di un focolaio emorragico che tanta parte del lobo occipitale aveva distrutta;

b) come con la energica e pronta cura antisifilitica si sia riusciti a conservare in vita la paziente, non solo facendo scomparire quasi del tutto i sintomi dovuti all'emorragia, ma producendo ancora la guarigione completa del processo meningeale.

Prima d'andare oltre ci rimane da spiegare due fatti:

1° La causa della morte fu un ripetersi della emorragia cerebrale?

2° La paresi del faciale è da mettersi in rapporto coll'ematoma o è dovuta a fatti vasali?

Credo sia facile risolvere entrambi i quesiti. In primo luogo la paziente morì in seguito a vastissima eresipela e senza alcun sintomo di emorragia cerebrale. E poi i caratteri del focolaio emorragico all'esame istologico erano quelli di un versamento di antica data, e in nessun punto del cervello si trovò una nuova emorragia, quindi la emorragia si ebbe solamente quando ci fu il coma.

In quanto poi alla paresi del facciale, bisogna pensare ad un fatto vasale per diverse considerazioni.

Il miglioramento, ed in seguito la scomparsa della paresi non si spiegherebbe se fosse stata prodotta da lesione emorragica, nè si può ammettere una ripercussione a distanza per compressione, perchè si sarebbe avuto piuttosto uno spasmo del facciale, giacchè la distanza del nucleo d'origine di questo nervo dal focolaio emorragico, il non risentimento dei centri prossimiori, si fanno escludere una compressione così grande da produrre la paresi. Dunque bisogna ammettere una lesione vasale che poi in seguito alla cura è migliorata, quindi guarita

* * *

In ultimo poche parole sulla terapia.

Nella nostra paziente usammo le iniezioni quotidiane sottocutanee di un centigrammo di bicloruro di mercurio, le frizioni di pomata mercuriale, lo ioduro di potassio per clistere.

Accennerò a tre casi pure di sifilide cerebrale curati con le iniezioni endovenose di sublimato.

Riferisco brevissimamente le storie.

La prima riguarda M... L... di anni 29, da Perugia, celibe, entrata in clinica l'8 marzo 1908.

Precedenti ereditari. — Padre vivo e sano; madre morta a 44 anni di eresipela. La madre ebbe nove figli dei quali cinque morirono in tenera età di male impre-

cisato. Gli altri tre fratelli (un maschio e due femmine) sono vivi e sani. Il fratello fu infermo di polmonite e dopo ebbe una forma di delirio che gli durò 7 o 8 giorni. Le sorelle hanno sofferto di anemia.

Precedenti personali. — Nata a termine di parto fisiologico ebbe latte materno Disse di non aver sofferto i comuni esantemi dell'infanzia. Da piccola soffrì di anemia; a 16 anni ebbe le mestruazioni che poi sono state sempre regolari per quantità, qualità, durata, periodo di ritorno. A 19 anni soffrì di pleurite essudativa a sinistra che le durò una ventina di giorni e fu curata con vescicanti. A 26 anni ebbe una forma gastro-enterica che le sorse d'un tratto ed i cui sintomi erano: febbre, dolori al ventre, vomito, meteorismo, diarrea. Le sopravvenne in seguito peritonite subacuta con versamento. Fu operata di laparatomia e dopo 5 mesi guarì completamente di tutti i disturbi.

Nello scorso giugno fu contagiata di sifilide alla vulva. Ebbe ulceri dure sulle grandi labbra, scolo purulento dai genitali esterni, debolezza.

Inizio e decorso dell'attuale malattia — Verso i primi di dicembre cominciò ad avere cefalea intensa. Fu ricoverata al sifilicomio dove fece 80 iniezioni di salicilato di mercurio e le fu somministrato ioduro. Rimase ricoverata dal dicembre alla metà di febbraio, epoca in cui fu dimessa per non essendole ancora del tutto cessata la cefalea.

Rimase a casa la seconda metà di febbraio, ma continuandole intenso il dolore al capo, fu di nuovo ricoverata al sifilicomio Quivi fece una cura con iniezioni di calamelano, ma non risentendo alcun giovamento fu ricoverata in clinica.

Stato presente. — Donna di media statura con sviluppo scheletrico regolare, con masse muscolari ben sviluppate, con pannicolo adiposo ben conservato, con cute di colorito pallido, con le mucose visibili di color roseo-pallido.

Temperatura 36.7. Respiro a tipo costo-diaframmatico, frequenza 20 a m'. Polso ritmico, frequenza 80 al m'. Decubito indifferente, fisonomia che indica sofferenza specie quando nelle ore della sera si esacerba il dolore.

CAPO. — *Cranio.* — Subiettivamente l'inferma accusa dolore intenso che, partendo dalla regione occipitale, si diffonde a tutto il capo e che si esacerba alla sera e durante la notte. La psiche è perfettamente normale, come pure è ben conservata la memoria.

Obiettivamente il cranio di forma tendente alla brachicefala, ricoperto da capelli castano-scuri, non presenta nulla d'anormale.

Faccia. — Cute di colorito pallido-terreo; mucose visibili di colore roseo-pallide. Nulla a carico dei muscoli mimici. Non dolenti i punti d'uscita del V. A carico dell'occhio nessun disturbo; non strabismo, non diplopia nè emianopsia. Visus = uno, campo visivo normale. Da parte della bocca si nota: dentatura sana; lingua lievemente patinosa non deviata, non tremore; mucosa boccale arrossita, si osserva un poco più indietro dello sbocco del canale di Stenone un'ulceretta lievemente rilevata, leggermente sanguinante se toccata.

Esame del collo. — Subiettivamente la paziente accusa dolore alla nuca. Obiettivamente il collo presentasi cilindrico, mobile in tutti i sensi; tiroide normale. Ai lati degli sterno-cleido-mastoidei si palpano acicoli glandolari piccoli, duri, mobili, indolenti. Nulla di patologico si ascolta sui vasi del collo.

Esame del torace.— Subiettivamente nulla. All'ispezione il torace si mostra di forma tendente alla cilindrica, non si vedono rientramenti nè pulsazioni anormali, l'itto della punta si vede al V spazio intercostale sulla emiclavicolare; colla palpazione si vede resistenza ed elasticità normali; non fremiti. Alla percussione si ha suono polmonare chiaro su tutto l'ambito polmonare; il cuore non oltrepassa i limiti normali; il margine superiore del fegato si trova alla VI costa sull'emiclavicolare, quello della milza al margine superiore della IX sulla ascellare media. All'ascoltazione sui polmoni murmure vescicolare normale, al cuore sui diversi focolai toni pure normali.

Esame dell'addome. — Soggettivamente nulla. All'ispezione si nota una cicatrice lineare nella metà destra dell'addome all'infuori del margine esterno del retto

addominale, lunga circa dieci centimetri. Alla palpazione si ha indolenza e trattabilità su tutta la regione. Fegato e milza non debordanti. Colla percussione si provoca suono timpanico chiaro; il limite inferiore dello stomaco si trova all'unione del terzo inferiore col terzo medio della linea xifo-ombelicale.

Non incontinenza o ritenzione di urine e di feci. La paziente è anche affetta da blenorragia che le procura dolore nella minzione e da bartolinite.

Esame degli arti. — Subiettivamente nulla. Hanno scheletro normale, masse muscolari discretamente conservate, pannicolo adiposo in discreta quantità, cute di colorito pallido. Nella regione epitrocleare di entrambi gli arti si nota un gangeretto linfatico ingrossato, duro, mobile, indolente. Alle regioni inguinali pure presenza di numerosi acicoli glandolari con gli stessi caratteri. Movimenti attivi e passivi ben conservati.

Esame dei riflessi. — Riflessi superficiali un po' vivaci; profondi esagerati specialmente i patellari. Non clono, non Babinski. Le pupille, che presentano leggera anisocoria essendo quella sinistra un po' più grande della destra, reagiscono bene alla luce ed alla accomodazione.

Esame della sensibilità. — Le sensibilità tattile, termica, dolorifica, barica, stereognostica non alterate. Sensi specifici pure normali.

Esame delle urine. — Colore giallo chiaro; aspetto limpido; reazione acida; densità 1022; cloruri, fosfati, solfati normali; albumina e zucchero assenti, pigmenti biliari pure assenti, lieve presenza di pus. Urea 16 °/₀₀.

Sedimento. Scarso sedimento uratico, qualche cellula di pus, alcuna delle quali contenenti gonococchi di Neiser.

Esame del sangue. — Globuli rossi 2.800,000, globuli bianchi 6900. Hb. 65 % (Fleisch).

Formula leucocitaria: Mononucleati 15 %, polinucleati basofili 0 %, neutrofili 72, eosinofili 1 %, linfociti 6 %, forme di passaggio 6 %.

Puntura alla Quinke. — Praticata per due volte la puntura del rachide non si ha fuoriuscita del liquido, solo la seconda volta vengon fuori poche gocce di sangue.

Decorso e cura. — Subito dopo l'ingresso della paziente in clinica s'iniziò la cura di sublimato per via endovenosa. Dopo la prima iniezione si ebbe elevamento febbrile (37.8), poi la temperatura tornò normale. Dopo la seconda iniezione che fu praticata ad un giorno di distanza dalla prima, si cominciò ad avvertire un certo miglioramento nella inferma. I riflessi patellari, che prima erano esagerati, diventarono meno vivaci, la cefalea diventò meno intensa e ebbe qualche ora di sosta specie durante il giorno. Si continuarono le iniezioni endovenose di sublimato in giorni alterni e dopo la quinta la cefalea che aveva resistito per tanti mesi ribelle alle energiche cure dello stesso medicamento dato per via sottocutanea, scomparve quasi del tutto e solo residuò qualche leggero dolore al capo durante la notte. Fu continuata la cura colle iniezioni endovenose e la paziente il 9 aprile fu dimessa dall'ospedale perfettamenta guarita delle sue sofferenze.

Il secondo caso riguarda tale C... G..., di anni 31, da Torgiano (Perugia), bracciante.

Notizie famigliari. — I genitori sono entrambi viventi e sani. Nessuna malattia nei collaterali ed ascendenti, esiste però in famiglia una certa debolezza nervosa che si rivela con un carattere assai eccitabile. La mamma ha avute undici gravidanze delle quali due non venute a termine. Dei figli viventi tre sono femmine e di esse una ha sofferta pleurite, un'altra è celtica; dei maschi non vivono che il paziente e un fratello il quale è sano, però ha la moglie affetta da sifilide. Quattro figli morirono in tenera età.

Notizie individuali. — Nato a termine fu allattata dalla madre e nella prima infanzia crebbe bene. Dice di non avere mai sofferto dei comuni esantemi, nè di malattie importanti. Solo a 20 anni ebbe blenorragia ed ulceri di natura sospetta. E' ammogliato con donna sana e robusta: ha avuto due figli viventi e sani.

Inizio dell'attuale malattia. — La presente malattia si è iniziata senza prodromi

due giorni prima dell'ingresso in clinica. Verso mezzogiorno cominciò ad avere riso spasmodico e movimenti incoordinati degli arti superiori. Tornò a casa e parea fosse in istato di grave ubbriachezza, e non potendosi più reggere in piedi, fu obbligato a prendere il letto. Sino dal primo momento non potette più pronunziare alcuna parola e così irrigidito, incosciente fu accompagnato in clinica.

Stato presente. — Individuo di media statura con scheletro bene sviluppato, con masse muscolari non molto sviluppate ma in istato di tonicità aumentata, con pannicolo adiposo scarso, con cute e mucose di colorito pallido. Decombe supino tenendo il capo rivolto a destra e gli occhi a destra ed in alto. Temperatura normale. Polso piccolo, ritmico, piuttosto molle, frequenza 80 battiti al m'. Respiro a tipo costo-diaframmatico, regolare, frequenza 20 al m'.

Il paziente non è istato d'incoscienza: non risponde assolutamente alle domande che gli si rivolgono, però da qualche lievissimo cenno fa intendere che comprende le domande che gli si rivolgono.

Solamente se interrogato con insistenza finisce col dare in uno scoppio di riso o di pianto.

Capo. — Il capo è deviato a destra. Il cranio di forma dolicocefala nulla presenta di anormale. La faccia è senza espressione; la fronte spesso è corrugata e allora si notano le rughe della metà sinistra più spianate di quelle di destra. Gli occhi sono deviati a destra ed in alto e non cambiano posizione; la rima palpebrale di destra è più ristretta. Sono dolenti i punti d'uscita dei nervi cranici. C'è deficienza del facciale di sinistra. La bocca è lievemente deviata a destra; non si riesce a far sporgere la lingua.

Collo. — Si nota subito una differenza fra gli sterno-cleido-mastoidei, poichè quello di sinistra è più flaccido, quello di destra contratto. Ai lati degli sterno-cleido-mastoidi si notano dei piccoli acicoli glandulari duri, mobili, indolenti. Si riesce a far compiere al collo dei movimenti di lateralità e di flessione, ma tosto torna ad essere esteso e rotato a destra.

Torace. — Nulla si rileva a carico degli organi del respiro. A carico del cuore si nota: rinforzo dell'itto della punta, lieve sfrancamento del D. T., soffio leggero al principio del primo tono sul focolaio della punta.

Addome. — Di forma pianeggiante, non dolente alla palpazione anche profonda. Il fegato e la milza non debordano dall'arco costale; lo stomaco arriva col suo margine inferiore due dita trasverse al di sopra della cicatrice ombellicale. Ha perdita involontaria di urine e di feci.

Arti. — Scheletricamente ben conformati. I muscoli tanto dei superiori che degli inferiori sono in istato di contrattura risolvibile. I movimenti passivi sono possibili, gli attivi appena accennati nell'arto superiore e inferiore di destra, quelli di sinistra sono immobili.

Sensibilità. — L'esame delle diverse sensibilità all'ingresso del paziente in clinica riesciva quasi impossibile dato il torpore mentale, la impossibilità di ottenere una risposta. In seguito, quando la psiche del paziente cominciò a svegliarsi tutte le diverse sensibilità si mostrarono ben conservate.

Riflessi. — I superficiali aboliti; dei profondi, tutti un po' vivaci, quelli del lato destro sono un poco più accentuati. Del resto non fu possibile un esame accurato per la rigidità di tutti i muscoli. Le pupille midriatiche specie a destra, reagiscono abbastanza prontamente alla luce, ma tornano ben presto a dilatarsi.

Esame delle urine. — Colore giallo rossastro. Aspetto torbido, peso specifico 1028, reazione fortemente acida albumina, zucchero, pigmenti biliari assenti. Componenti normali in quantità fisiologica. Nel sedimento nulla di notevole.

Puntura rachidea. — Praticata la puntura alla Quinke si ha fuoriescita a gocce di circa 10 cc. di liquido limpidissimo, che all'esame microscopico mostrasi assai poco corpuscolato.

Decorso e cura. — Appena visitato dal prof. Silvestrini fu subito fatta diagnosi di sifilide cerebrale, ed il 5 dicembre, cioè dopo un giorno di degenza in clinica, fu iniziata la cura di bicloruro di mercurio per via endovenosa.

Riporterò qualche brano del diario clinico di quei giorni in cui si praticò la cura alla Baccelli.

6 dicembre, 24 ore dopo una iniezione di un cc. di sublimato: « L'infermo comincia a tenere il capo e gli occhi meno deviati verso destra, con qualche cenno mostra di riconoscere e di sentire ».

7 dicembre, 24 ore dopo la 2ª iniezione: « Stamane il paziente è abbastanza sveglio; interrogato ha fatto un movimento colle labbra cercando di parlare, ma non ha emesso alcun suono ».

8 dicembre, 24 ore dopo la 3ª iniezione: « Il capo e gli occhi sono quasi del tutto in posizione normale; tutti i muscoli sono meno rigidi. Alla domanda: come stai? ha risposto con un fil di voce; *un po'* ».

9 dicembre, 24 ore dopo la 4ª iniezione: « Persiste la deficienza del facciale di sinistra. Comandando dei movimenti li fa per un po' di tempo, poi rimane come smarrito ».

10 dicembre, 24 ore dopo la 5ª iniezione: « Le condizioni generali del paziente sono alquanto migliorate; si muove da sè e risponde con segni alle domande che gli si rivolgono. Perdura la midriasi e lo stato spastico degli arti inferiori ».

11 dicembre, 24 ore dopo la 6ª iniezione: « Questa mattina è riuscito a pronunziare nettamente il suo nome ».

Da questo momento il miglioramento del paziente fu lento, ma continuo e graduale. Cominciò a lamentarsi di fortissimi dolori al capo, però la psiche andò lentamente svegliandosi.

La parola diventò sempre più spedita e non diminuì quel senso di stanchezza che provava dopo aver pronunziata qualche frase. La rigidità muscolare diminuì pure a poco a poco.

Dopo otto iniezioni endovenose le condizioni del paziente erano assai soddisfacenti tanto che fu continuata la cura con iniezioni sottocutanee dello stesso medicamento.

Il giorno 20 si levò la prima volta di letto, ed il 4 gennaio fu dimesso dall'ospedale in assai buone condizioni, condizioni che ancora permangono.

L'ultimo caso riguarda tale A... G..., ricoverato tre mesi or sono in clinica. Presentava adenopatie latero-cervicali, epitrocleari, inguinali; aveva sofferto in giovane età una ulcera al prepuzio, ignorava di avere la sifilide.

Da circa due mesi soffriva di atroci cefalee che si esacerbavano nelle ore della notte così che il paziente non poteva dormire.

Fu subito fatta diagnosi di sifilide cerebrale e dopo sole cinque iniezioni la cefalea era quasi del tutto scomparsa.

Anche in questo caso da notare che la cefalea era rimasta ad onta di numerose frizioni fatte dal paziente. La cura fu dopo continuata con iniezioni sottocutanee di $HgCl_2$.

* * *

Non è mia intenzione di parlare estesamente del grande acquisto fatto dalla terapia moderna: delle iniezioni endovenose e di quelle di sublimato in ispecie. Tutti ormai conoscono un tale mezzo di cura che, ideato dal Baccelli nel 1890, ha in questi anni compiuta tanta strada, guariti tanti sofferenti. Per la tecnica e per le dosi da iniettare rimando al lavoro dell'amico mio e collega Baduel Alfredo che ne ha diffusamente parlato in un suo ultimo lavoro sulle iniezioni endovenose di sublimato nel reumatismo articolare acuto.

Io concluderò osservando i risultati da me ottenuti nei tre infermi su citati.

Il primo caso io credo abbia moltissimo valore, perchè dimostra come le iniezioni endovenose possono riuscire a debellare un male che aveva vittoriosamente resistito ad altri mezzi di cura. La nostra paziente aveva da parecchi mesi cefa-

lalgia assai intensa malgrado ottanta iniezioni di salicilato di mercurio, malgrado una cura intensa di calomelano; eppure bastarono poche iniezioni endovenose di cgr. uno di sublimato per far scomparire perfettamente ogni sofferenza.

Il secondo paziente, assai grave, curato nello stesso modo, risentì già dopo la seconda iniezione dell'effetto benefico delle iniezioni: e dopo 8 iniezioni, ossia dopo nove giorni di cura, era in perfetta convalescenza.

Per il terzo caso da me citato, trattandosi di sifilide leggera, bastarono poche iniezioni per far scomparire ogni sofferenza.

Ritengo quindi si possa affermare:

1° che con le iniezioni endovenose di sublimato (metodo Baccelli) si ottiene la guarigione anche quando la sifilide ha resistito a prolungate cure di mercurio somministrato ipodermicamente;

2° che le suddette iniezioni endovenose di $HgCl^2$ sono da raccomandarsi specialmente in casi gravi di sifilide cerebrale, in cui ogni più piccolo ritardo può riuscire fatale all'infermo, essendo la loro azione assai più energica e pronta di quella di qualunque altro mezzo finora usato.

BIBLIOGRAFIA.

Tessière Roux. Archives de Neurologie, n. 25, 26, 1898.
Taylor. Clinical Journal, 3 maggio 1899.
Cardarelli. Riforma medica, vol. I, 1897.
Stieglitz. The New York medical Journal, 13 luglio 1895.
Wandeler. Deutsche Archiv. f. Klin. Med., 55, 1895.
Collins. Medical Record, maggio 1896.
Stanziale. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, fasc. IV, 1897.
Monisset. Lyon Médical, luglio 1895.
Uhthoff Società di oftalmoplegia di Heidelberg, 10 agosto 1892.
Laveran. Soc. méd. des Hôp., luglio 1892.
Charrier e Klippel. Revue de méd., settembre 1894.
Jolles. LXVI Congresso di med. e natur. tedeschi, Vienna, 1894.
Lanceraux. Ann. de Méd., 1895.
Hudelo. *Dell'arterite sifilitica.* Gaz. hebd. de Méd. et Chir., agosto 1893.
Hale-White. The clinical Journal, settembre 1894.
Raymond. Arch. de Neurol., n. 83, 1894.
Lanceraux. Le Bull. méd., marzo 1893; Riforma med., vol. II, n. 45, 1894.
Le Roux. The Dublin Journal of Med. Scien., giugno 1891.
Carter Gay-Mülls. Assoc. Neuropat. Americ., settembre 1891.
Rovighi. *Trattato di patologia e terapia med.*
Dehove. Journal de médecine et de chir., 1901.
Ebts. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, vol. XXII, n. 1-2.
Strumpell. *Trattato di medicina.*
Charcot. *Trattato di medicina.*

III.

Contributo allo studio delle morti improvvise timiche in adulti

per il dott. BENEDETTI CARLO.

Autopsia. — Cadavere di P... S..., di anni 18.

Rigidità cadaverica, macchie ipostatiche: pareti addominali tese per gas sviluppatosi nell'intestino dopo la morte. Sistema scheletrico molto ben sviluppato, altezza m. 1.62; masse muscolari poderose, sottocutaneo ben fornito di adipe; nell'insieme statura vantaggiosa con lineamenti assai regolari. Conformazione del cranio normale; leggera iperemia della leptomeninge: all'ispezione esterna e ai tagli seriali, all'apertura dei ventricoli del cervello non si riscontrano emorragie, nè emboli, nè trombosi, nè ascessi, nè tumori, nè tubercoli, nè cisti parassitarie, nè alcuna altra lesione. Il medesimo dicasi del cervelletto e del midollo allungato e spinale. Peso del cervello kg. 1.225.

Non corpi estranei nella bocca, faringe, esofago e vie aeree. Lieve iperemia della mucosa della cavità nasale, leggermente ispessita e ricoperta da secreto mucoso denso (diviso il cranio con sezione mediana anteroposteriore). Palato molle, tonsille normali, ugula alquanto ipertrofica clavata. La mucosa del faringe è discretamente iperemica con dei numerosi rilievi conici di varia grandezza rappresentante uno stato ipertrofico delle glandole.

Laringe. — Normale per conformazione e struttura: corde vocali in posizione cadaverica: aperto il laringe con sezione longitudinale mediana non si nota nulla di anormale: non edemi nè ulcerazioni, l'epiglottide non presenta alterazione, la mucosa che la ricopre non è ispessita; altrettanto si può dire delle parti costituenti il vestibolo. Le false corde e i ventricoli sono normali: le corde vere non presentano alterazione nè di colore, di conformazione, di spessore.

Trachea. — Non presenta segni di alterazione, salvo iperemia ed ispessimento della mucosa che si estende fino all'ottavo anello tracheale: sulla superficie della mucosa notasi scarso secreto consistente che si può asportare facilmente senza lasciare abrasioni od ulcerazioni.

Si raccoglie questo secreto con le opportune cautele e previa diluzione (cmc. 5) in brodo sterile e in soluzione fisiologica sterile si fanno direttamente le colture piatte in larghe scatole del Petri (cm. 18 di diametro) come terreno di coltura si è usato agar 2 di carne comune. Le scatole sono state poste in termostato a 37° ed esaminate giornalmente. Si sono fatte anche colture in siero di sangue e brodo di Loffler per accertare se vi era il bacillo della difterite; ma la prova riuscì sempre e sicuramente negativa. Si notò solo uno sviluppo di una ricca flora dovuta in gran

parte ai microrganismi seguenti: tetragini, rare colonie di diplococchi e lanceolate, streptococchi e stafilococchi.

Seguendo nell'esame anatomico degli organi del collo e del torace notiamo subito la presenza di una grossa glandola che ci risulta per il timo (del peso di 74 gm.): non alterazioni nel tessuto connettivo paraglandolare. La tiroide si presenta alquanto ipertrofica ed iperemica. Le paratiroidi di aspetto normale; non si sono trovate paratiroidi in sede anormale. Non alterazioni nei vasi e nervi del collo; i due ricorrenti preparati dalla loro origine fino al laringe si presentano normali di aspetto e per i rapporti cogli organi vicini.

Aperta la cavità toracica i polmoni si notano alquanto congesti, sono liberi alla loro superficie da qualunque aderenza, nulla di notevole all'ispezione, palpazione e alle sezioni, salvo numerose ecchimosi puntiformi sottopleuriche e lieve enfisema vescicolare ai margini.

Il polmone destro pesa 410 gm., il sinistro 345 gm.

Cuore. — Pesa 270 gm. è di aspetto normale, miocardio non flaccido senza alterazioni, piccolo grumo nel ventricolo destro, non lesioni valvolari, non sinechie pericardiche: coronarie normali: rare ecchimosi puntiformi sottoepicardiche: il pericardio per il resto è normale.

L'aorta è alquanto ipoplasica, misura all'altezza delle valvole semilunari mm. 50, sopra l'origine delle carotidi mm. 40, al livello delle intercostali 35 mm.

Glandole linfatiche peribronchiali appena ipertrofiche di aspetto normale. Assenza di lesioni, neoplasmi, ecc., nel resto degli organi mediastinici.

Stomaco. — Sede ed aspetto normale, contiene scarso contenuto semiliquido di colore grigio-giallastro, di odore acido normale; non tramanda benchè minimo odore di alcool o di essenze. La mucosa non appare congesta, nè erosa, nè ulcerata o in qualsiasi modo lesa.

Nulla di notevole a carico dell'intestino discretamente meteorico: placche del Payer ben distinte.

Fegato. — Di aspetto normale, del peso di kg. 1.340.

Pancreas. — Di aspetto normale.

Milza. — Di volume normale; lievemente congesta, peso gm. 110.

Il rene destro pesa gm. 132, il sinistro gm. 120, in entrambi la capsula si distacca facilmente: la corticale e il resto del parenchima renale di aspetto normale.

Capsule surrenali di aspetto normale.

Nella vescica urinaria si contiene scarsa quantità di orina che, raccota del esaminata, non presenta alterazioni fisiche, chimiche, microscopiche degne di nota.

Imene integro, utero ed annessi bene sviluppati, di aspetto normale.

Modica ipertrofia dei gangli linfatici.

Discreto arrossamento del midollo delle ossa lunghe.

Esame istologico. — Tecnica. I pezzi furono fissati in formalina per lungo tempo, trattati poi con alcool, paraffina, colorati con ematossilina, eosina, processo di van Gieson per le fibre connettivali, ecc.

Cuore. — Miocardio ventricolo sinistro di aspetto normale: nello spessore del

grasso sottoepicardico si nota la presenza di un piccolissimo follicolo di struttura linfoide capsulato, ben distinto dal tessuto grassoso sottostante.

Fegato. — Modica iperemia.

Milza. — Leggero ispessimento delle trabecole connettivali; follicoli Malpighiani distinti e di aspetto normale: polpa e vasi di aspetto normale.

Rene. — Gli epiteli della maggior parte dei tuboli contorti nella regione corticale presentano il loro nucleo mal colorato (necrosi o putrefazione?).

Aorta. — Normale.

Ovaio. — Normale di aspetto: due piccole cisti follicolari in una delle ovaie: processo di ovulazione in piena attività.

Utero. — Normale.

Timo. — Ha nelle sue linee generali la struttura normale. È alquanto più evidente che normalmente una struttura alveolare della glandola e i singoli alveoli sono distinti da setti connettivali abbastanza spessi. Nell'interno dei singoli alveoli non è netta la distinzione tra la sostanza corticale e midollare (putrefazione?). Presenza di numerosi corpuscoli di Hassal, molti dei quali sono di aspetto e volumi normali, altri invece notevolmente ingranditi, limitati alla periferia da una specie di capsula sottile costituita da cellule schiacciate di aspetto endotelioide che racchiude un accumolo di blocchi poligonali di varie forme e grandezza di sostanza granulosa che assume un comportamento al colore proprio delle sostanze necrotiche.

Tiroide. — Lieve iperplasia semplice numerica dei follicoli, contenuto in quantità e d'aspetto normale.

Sangue. — Non presenta i caratteri del sangue leucemico.

Paratiroidi e capsule surrenali alquanto iperemiche.

La morte di P... S... avvenne improvvisamente. La sera del giorno 10, dopo aver adempiuto alle ordinarie occupazioni di donna di servizio, avendo cenato regolarmente, andò a letto verso le ore 23. Alle 4 del mattino seguente fu intesa tossire stizzosamente e spasmodicamente nella camera vicina dai padroni, i quali avvertirono pure che la P... S... si lamentava. Si alzarono e nell'entrare nella di lei stanza, la trovarono seduta sul suo letto. Accusava senso di oppressione, di angoscia estrema, sudore freddo, ispirazione penosa e sibilante, espirazione ancora più penosa, prolungata, convulsiva. Nel colmo della soffocazione non *tirage*, non espettorato. Volto pallido, labbra violacee, senso di morte; adagiata sul letto muore senza che potesse giungere in tempo il medico chiamato premurosamente nella prossima farmacia notturna.

Dalle notizie anamnestiche prossime e remote sulle condizioni di salute della P..... S..... è risultato che per il tempo che rimase donna di servizio nella casa dove l'incolse la morte ha goduto apparentemente buona salute: si nutriva con appetito, non era nervosa, non ebbe a constatare disturbi mestruali. Solo negli ultimi tempi accusava molestie a carico della cavità naso-faringea accompagnata talvolta da raucedine; fu per questo osservata da un medico specialista il quale la rassicurò circa la lieve entità clinica dei suoi disturbi e le consigliò polverizzazioni di olio mentolato. Negli ultimi giorni mostrava desiderio di

lasciare il servizio perchè voleva tornare al suo paese nativo (Norcia), sentendo bisogno di riposo.

Causa della morte. — La P... S... morì di morte improvvisa essendo questa succeduta agli effetti rapidi ed improvvisi di cause interne patologiche all'infuori di ogni azione violenta.

Questa morte improvvisa dal punto di vista clinico fu dovuta ad acutissimo attacco di asma; la cui patogenesi è quanto cercheremo ora stabilire.

Dall'esame anatomo-patologico sono stati messi in evidenza i seguenti fatti:

1° Persistenza ed iperplasia del timo.

2° Stato linfoanemico di grado lieve (ipertrofia modica delle glandole linfatiche; ipoplasia modica della aorta; colorito rosso del midollo delle ossa lunghe).

3° Rinofaringolaringite catarrale semplice.

4° Iperemia degli organi interni con ecchimosi sottosierose.

Negative sono riuscite le ricerche sia macroscopiche sia istologiche dei rimanenti organi. Il solo esame istologico del rene farebbe sospettare lesioni a carico degli epiteli dei tuboli contorti nella regione corticale, poichè essi presentano il loro nucleo mal colorato. Però l'esame macroscopico all'autopsia, eseguita ventiquattro ore dopo l'avvenuta morte, e l'esame chimico e microscopico delle orine trovate in vescica ci assicurano che gli emuntori renali funzionarono normalmente fino alla morte. Le alterazioni istologiche dei predetti epiteli vanno interpretati o quale fenomeno di putrefazione, essendo gli organi rimasti per un periodo di tempo lungo prima che l'esame istologico venisse eseguito, o perchè, conservati in una soluzione di formalina, questa può aver contribuito all'imperfetta colorazione di nuclei degli epiteli medesimi.

Quali dei fatti anatomopatologici rilevati possono avere importanza nella patogenesi dell'avvenuta morte?

Di nessuna importanza l'affezione delle prime vie respiratorie (rinofaringolaringite) sia per le osservazioni cliniche in vita, sia per le ricerche batteriologiche eseguite, sia per il reperto anatomico: siffatti disturbi si riscontrano non di rado in individui che apparentemente godono buona salute senza rilevanti conseguenze. Resterebbe quindi a valutarsi l'influenza dello stato linfatico e della iperplasia del timo persistente in un periodo di vita in cui doveva aver subìta la fisiologica involuzione.

Già l' importanza anatomica dei due fatti induce a *priori* il sospetto che principale debba essere l' iperplasia del timo, poichè lo stato linfoanemico per la sua lieve entità da solo non potrebbe in alcun modo chiarire la patogenesi della morte anche per le normali e buone condizioni del miocardio, dei centri nervosi, ecc.

Nei disturbi funzionali inerenti all'iperplasia del timo persistente dobbiamo adunque ritrovare la patogenesi di questa morte, che abbiamo ragione di ritenerla per una vera morte timica.

Numerosi sono gli studi, le ricerche, le ipotesi sulle così dette morte timiche, le quali sono state riscontrate ed accertate nei bambini. Infatti, mentre il Friendleben (1858) nella sua opera sulla fisiologia di questa glandola negava come già

l'Herand (1847) e il Marchand (1883) la facoltà di ostacolare la respirazione, disturbare la circolazione e la funzionalità dei nervi che presiedono al respiro, di produrre cioè il così detto « asma timico » come il Kopp (1829) l'aveva descritto, il Grawitz (1888), riponendo in onore la teoria timica, ammise che la morte improvvisa dei lattanti per iperplasia del timo doveva essere considerata come l'effetto di compressione sulla trachea, stante il breve spazio che intercede in essi tra il manubrio dello sterno e la colonna vertebrale. La teoria della compressione della trachea nella iperplasia del timo fu sostenuta da vari autori, tra cui ricordo Nordmann (11), Marfan (1894), Barach (1894), Tailleus (1901), Penkert (1902), Caster (1904), Rehn (1906), Konig (1906), Schwinn (1908).

Questi autori spiegarono l'insorgere repentino della morte per brusco movimento del capo, specie all'indietro. Lo Scheele (1890) dimostrò sperimentalmente che il timo anche iperplasico non può determinare compressione importante sulla trachea, poichè nei bambini egli ha potuto ottenere un sufficiente appiattimento della trachea solo sottoponendola al peso non inferiore di kg. 1. Il Piliedecocq (1894) crede invece che il timo iperplasico eserciti la sua compressione talora bruscamente, ma talora anche in modo lento e graduale e non sempre sugli stessi organi del collo. Il Caille (1903), parla di compressione sui vasi del collo, il Bisch-Hirschfeld di compressione sui nervi e specialmente sui rami cardiaci del vago. Robison rileva la importanza nella morte improvvisa della disposizione anatomica del nervo frenico e delle sue molteplici e frequenti anastomosi con altri nervi, quali il vago e gli splancnici. Il frenico può essere infatti compresso, strozzato da flogosi peri e paratimiche, da sclerosi, calcificazioni, distruzioni, mediastiniche, provocando così la paralisi diaframmatica (sincope respiratoria), seguita dalla paralisi del vago e dei suoi rami cardiaci (sincope cardiaca).

La precedente teoria meccanica cominciò a perdere valore allorquando cominciarono a diradare le fitte tenebre che avvolgevano la fisiologia del timo. Il Bonnet (5) (1877), lo Swelha (1896), il Ghika (1901) attribuirono la morte improvvisa timica a disturbi funzionali della glandola, la quale, per la sua funzione di organo a secrezione interna (ipertimizzazione del sangue), poteva determinare irritabilità estrema del sistema nervoso capace di provocare la sincope riflessa letale col concorso delle più leggere cause occasionali. Il timo adunque si deve considerare come una vera glandola a secrezione interna.

Le ricerche sperimentali infatti inducono la convinzione che il timo è una glandola capace di elaborare per attività biochimica degli elementi che la costituiscono un secreto interno importante sul ricambio materiale almeno nel primo periodo di vita. L'Hammar sull'uomo, Noel Paton e Goodal (11) sulle cavie, Langerhans e Laveliew sui conigli, Soli sui polli, Ronconi su materiale umano e Squadrini sui bovini hanno assodato che il timo non è un organo esclusivamente della vita fetale, ma che il suo sviluppo continua nella vita extra-uterina e raggiunge il massimo all'avvicinarsi della maturità sessuale, potendosi anche conservare per tutta la vita nei polli (Soli), nei bovini (Squadrini), come pure nell'uomo, salvo i frequenti casi di involuzione precoce o patologica, poichè è pure dimostrato (Hammar, Soli) che l'atrofia del timo per condizioni non buone di salute o nutrizione è facile

a determinarsi. Circa l'essenza e l'importanza funzionale del timo dopo la nascita le ricerche sperimentali del Restelli (1845) agnelli stimizzati; del Friedleben (1858) cani; del Langerhans e Saveliew (1893) cani e conigli; del Ver Eecke (19) (1899) rane stimizzate; del Vincent, Swehla (1903) cavie; del Pari (1905) del Hammar rane (8) e di altri tenderebbero a dimostrare che il timo non è organo indispensabile alla vita extra-uterina e che può aver tutto al più azione protettiva contro le infezioni o le intossicazioni di natura esogena ed endogena (Brieger, Kitasato, Wassermann). Le numerose ricerche sulle rane di Abelous et Billard (1), del Tarulli e Lo Monaco (17) sui cani e sui polli dimostrerebbero invece l'importanza antitossica del timo, vera glandola a secrezione interna, la quale eserciterebbe spiccata influenza sul ricambio materiale. Il Basch (3) ritiene che l'asportazione del timo determina una sindrome tossica simile a quella per l'asportazione delle paratiroidi (crampi, accessi tonici e clonici, tetania). Le paratiroidi verrebbero messe in relazione con i così detti corpuscoli timici. Swehla con iniezioni endovenose di estratti acquosi di timo di bambini e di animali vede acceleramento del polso, diminuzione della pressione sanguigna per paresi dei vasocostrittori, morte di animali per convulsioni, dispnea, collasso. Secondo questo autore la morte timica sarebbe la conseguenza della ipertimizzazione del sangue. Nazari su sei conigli iniettati nelle vene con emulsione di timo embrionale, in uno osservò morte improvvisa nel completo benessere, due morirono dopo aver presentato paralisi del treno posteriore, mentre gli altri sopravvissero sette mesi dimostrando tolleranza ad un simile trattamento. L' estratto acquoso di timo anche secondo le ricerche del Friedleben nelle rane è tossico e produce contrazioni marcatissime degli arti come crampi tetanici, paresi progressive, torpore e morte. Nella dimostrazione della funzione antitossica della glandola timo ha importanza il fatto di coincidenza tra la persistenza ed ipertrofia timica in malattie patogeneticamente legate ad alterazione di glandole a secrezione interna come nel morbo di Basedow (50 % v. Hansemann), anzi è stato pure notato in questi casi maggiore malignità di decorso e sarebbe stato riscontrato nel timo iperplasia del tessuto linfoide, proliferazione epiteliale (Soupault); Gierke, Boit alterazione dei corpuscoli di Hassal, elementi caratteristici del timo. Anche nel morbo di Addison è stata notata la coincidenza con l'iperplasia timica semplice o associata allo *status limphaticus*. In certe malattie tossiche del sangue come la clorosi, Blondel (5) intravvide rapporti con l' insufficienza timica.

L'importanza della secrezione interna della glandola timo sul chimismo organico è dimostrata dai risultati della medicatura timica, che nei bambini, secondo le esperienze dello Stoppato (16), conferisce maggiore resistenza organica, aumentando il processo di nutrizione generale. L'opoterapia timica è inefficace negli adulti dove il timo ha subito la involuzione fisiologica, il che induce la conferma che la secrezione timica esplica la sua efficacia nel primo periodo della vita. Finalmente il rapporto del timo con altre glandole a secrezione interna avvalora l'importanza funzionale di esso: recentemente il Soli ha dimostrato che il timo è un organo connesso con lo sviluppo fisiologico e regolare del testicolo.

Dall'insieme delle notizie che abbiamo raccolto circa la funzione del timo come

glandola a secrezione interna dobbiamo riportare la convinzione della importanza di questo organo sui processi biochimici dell'organismo: l'intima azione di questo secreto timico è certamente oscura, sebbene è facile essere convinti sull'azione di difesa contro le infezioni e le intossicazioni di natura esogena ed endogena. Particolari ricerche del Basch (1902), Sinnhuber (1904), del Cozzolino, del Bracci, del Sommer (16) e Floercken, del Dionisi, del Soli (15) farebbero pensare alla possibile influenza della funzione timica sullo sviluppo delle ossa e sul ricambio del calcio. Questa influenza verrebbe esplicata dai corpuscoli di Hassal, che dovrebbero essere considerati quali elementi specifici del timo. Nel caso da noi illustrato sono notevoli le modificazioni istologiche notate specialmente a carico dei corpuscoli di Hassal, come è stato notato all'esame istologico. Queste osservazioni messe in relazione con quelle di Gierke (8) e Boit (4) richiamano l'attenzione sull'importanza funzionale di questi elementi speciali della glandola.

Così illustrata l'importanza funzionale del timo quale organo a secrezione interna, è ovvio ritenere che nei casi di perturbata funzionalità di questa glandola si debbano determinare fenomeni di tossiemia capaci anche di produrre la morte. L'asma timico, la morte timica constatata nei bambini non può essere che un fatto tossico. Fu detto che la morte timica fosse determinata da lesioni primitive del frenico, del pneumogastrico, degli splancnici come si disse per il morbo di Basedow circa le lesioni primitive del simpatico. Ma come in questo fu dimostrata la patogenesi dell'ipertiroidizzazione così in quella la dimostrata assenza di lesioni primitive a carico del frenico o del ricorrente e degli splancnici (come è risultato anche nel nostro caso), l'accertata funzione secretiva del timo inducono la convinzione sulla patogenesi tossica della morte timica (ipertimizzazione).

Contro questa teoria tossica recentemente il Paltauf ha sostenuto che la morte timica dipende da improvviso arresto del cuore, il quale a sua volta è causato da arresto di funzione dei centri cardiaci che può seguire ad ogni lieve stimolazione, trovandosi già i detti centri in uno stato anormale, corrispondente ad una anomalia della costituzione organica di natura linfatico-clorotica (13). Secondo questo autore l'ipertrofia infantile del timo non sarebbe la causa diretta della morte improvvisa, ma solo una delle svariate manifestazioni di quello che egli chiama *status limphaticus*, vale a dire iperplasia generale di tutto l'apparecchio linfatico caratterizzato da splenomegalia, adenopatia ganglionare, tumefazione delle tonsille, del tessuto adenoide del rinofaringe, ipertrofia dei follicoli chiusi dell'intestino e delle placche del Payer e via dicendo: questa diatesi linfatica è causa della sincope, del rapido arresto del cuore. Questa teoria è sostenuta dal Pott (1892), Escherch (1896), Koppe (1905). Secondo questa teoria l'influenza del timo sulla patogenesi della morte sarebbe molto secondaria, il timo sarebbe uno dei tanti organi linfatici che si presenterebbero iperplastici nel quadro anatomico dello *status limphaticus*. Anche lo studio critico sperimentale dello Scalone (1907) nella morte da cloronarcosi con ipertrofia timica fa rilevare come questa ipertrofia sia l'esponente di una costituzione organica inferiore immatura facile a disgregarsi, a morire per una piccola causa.

D'altra parte malgrado queste affermazioni il Taillaus (1901), il Leubuscher (1903),

osservarono che la morte repentina con ipertrofia timica esiste senza traccia di stato linfatico. Quindi esiste una vera morte improvvisa timica che deve ricercare la sua patogenesi nella alterazione funzionale esclusiva del timo come glandola antitossica.

Tuttavia siccome non è raro il reperto anatomo-patologico della iperplasia timica con lo stato linfatico, cerchiamo di stabilire se vi possono essere rapporti tra questi due fatti. Innanzi tutto, dimostrato che l'ipertrofia del timo può esistere senza il reperto dello stato linfatico, è ovvio ritenere che l'ipertrofia timica non può essere l'effetto dello stato linfatico mentre è lecito supporre che la suddetta ipertrofia possa, in determinati casi e per determinate ragioni, influire nella manifestazione dello stato linfatico, o che si tratti di fatti tra loro indipendenti.

Nel caso da noi illustrato all'ipertrofia del timo era pure associato un reperto anatomico di lieve *stato linfatico* (ipoplasia modica della aorta; iperplasia lieve dei gangli linfatici, specie del collo; midollo delle ossa lunghe rosso).

Gli studi sul timo hanno dimostrato che questo organo non solo è una glandola antitossica, ma che può avere importanza in rapporto alla funzione emopoietica.

Questa funzione emopoietica, secondo vari autori, consisterebbe in eritrolinfopoiesi o solo linfopoiesi. Hewson ritiene che i linfociti del timo in circolo si trasformano in globuli rossi. Lo Schiaff parla della presenza di eritroblasti nel parenchima timico simili a quelli che il Neumann ha descritto nel midollo rosso delle ossa.

La diminuzione dei globuli rossi negli animali stimizzati e dell' emoglobina (Friedleben, Lo Monaco e Tarulli) avvalorerebbe l' ipotesi della eritropoiesi nel timo.

Comunque la funzione eritroblastica del timo, che si esplicherebbe secondo alcuni nella vita fetale e secondo altri dopo la nascita, non è certo dimostrata. Più sostenibile è l'ipotesi che il timo sia organo linfopoietico per ragioni di natura morfologica sperimentale e patologica. Come le tonsille, le placche del Payer, i gangli linfatici e la milza, il timo ha origine endodermica — proliferazione estremità ventrale 3ª fessura branchiale —; la primitiva struttura epiteliale si trasforma in linfoide definitiva (teoria immigrazione, His; trasformazione diretta, Kolliker; iustappo-sizione, Ver Eeker).

Flemming vide nei leucociti del timo la cariocinesi. Ben più importanti sono le prove patologiche; Virchow, Valleix, Isambert hanno rilevato la compartecipazione del timo nelle leucemie. Banti notò nella leucemia acuta l'ipertrofia del timo che dal punto di vista anatomo-patologico risulta ipertrofia linfatica tipica od atipica, l'infiltrazione leucemica diffusa con scomparsa della struttura dell'organo o iperplasia di grosse cellule epitelioidi.

Marchiafava (10) ha illustrato un caso di leucemia linfocitaria da metaplasia linfomatosa del timo.

Bignami (3) e Dionisi hanno descritto casi di linfemia timica in cui al reperto anatomico l'aumento di volume del timo era il fatto più rimarchevole rispetto alle alterazioni notate negli altri organi ematopoietici, sicchè ritengono che

la neoplasia linfomatosa del timo rappresenti il fatto patogenetico principale e primitivo.

Se il timo adunque ha funzione linfopoietica, è lecito pensare che le alterazioni del così detto *status linphaticus* possano essere messe in rapporto con disturbi funzionali linfopoietici della glandola timo. Ed allora per le considerazioni esposte possiamo distinguere nella perturbata funzionalità del timo due serie di disturbi associati o distinti, quelli tossici e quelli linfatici: i primi potrebbero esser messi in rapporti con alterazioni funzionali della sostanza midollare della glandola, dove si trovono i corpuscoli di Hassal, i secondi con le alterazioni della sostanza corticale, che è la parte della glandola veramente linfoide dove si trovano quali elementi inclusi nel reticolo adenoideo piccoli elementi cellulari rassomiglianti a linfociti — *Lymphkorperckenartgenzellen* di Kolliker — linfociti mono e polinucleati, cellule eosinofili (Schaffer) ed eritroblasti con tutte le forme di passaggio (Schaffer-Ghika Bell).

Ciò detto, la morte improvvisa timica nei casi di semplice iperplasia del timo generalmente è una morte tossica che si svolge per lo più con attacco di asma acutissimo; nella patogenesi della morte timica con iperplasia del timo associata al reperto anatomico dello *status linphaticus* due coefficienti entrano in azione, il tossico e il linfoanemico, entrambi conseguenza della perturbata funzione del timo. La tossiemia da ipertimizzazione esplicherebbe l' azione deleteria con maggiore fa cilità e prontezza, dato la debole resistenza organica specialmente a carico del miocardio e dei centri nervosi, inerente allo stato di linfoanemia.

Nel nostro caso adunque la morte improvvisa per asma acutissimo fu quindi una morte tossica timica e l'importanza di questo caso si riferisce specialmente al fatto che questa morte avvenne in periodo della vita, in cui il timo doveva aver subìto la fisiologica involuzione. Lo stato linfatico riscontrato, potè essere conseguenza della lesa funzionalità emopoietica del timo medesimo e rappresentante solo uno stato di speciale debolezza organica in modo da rendere più facili e più gravi le conseguenze della alterata funzione antitossica del timo.

Il timo adunque, per causa a noi ignote, può persistere negli adulti e determinare in questi per i suoi disturbi funzionali stati patologici speciali e persino morte improvvisa. Siffatta possibilità meritava di essere ricordata perchè di questa fa cenno solamente il Nordmann, il quale riferisce di un soldato di 21 anno, che morì improvvisamente dopo uscito da un bagno a 17 gradi, la cui autopsia rilevò solo un timo grosso come un pugno, al cui subitaneo rigonfiarsi per accumolo di secrezione nei follicoli e per iperemie parenchimali l'autore attribuisce il subitaneo morire.

Lo studio del nostro caso ci ha inoltre permesso di richiamare l'attenzione sulle notizie che si hanno circa la funzione del timo e di notare che questa glandola può avere in determinati casi elevata importanza patologica non solo nei bambini, ma anche negli adulti in rapporto alla sua azione biologica antitossica e linfopoietica.

LETTERATURA.

1. Basch. *Beiträge zur Physiologie u. Phathologie der Thymus. II Die Beziehung der Thymus zur Nervensystem.* Jahreb. f. Kinderh., Bd. LXVIII, 1908.

2. von Bergmann. *Malattie della glandola timo.* Vol. II; pp. 422-425.

3. Bignami. *Alcune osservazioni sulla linfemia.* Policlinico, sez. Med., 1898.

4. Boit. *Ueber die Komplikation des Morbus Basedowii durch status lymphaticus.* Frankfurter Zeitschr. f. Path., B. I.

5. Bonnet. *Les fonctions du thymus d'après la physiologie et la pathologie.* Gaz. des Hôpit. 1899, pp. 1321-53.

6. Fischl. *Ueber die Folgen. der Thymusauschaltung bei jungen Huhnern.* Verhandl. 24° Versamm. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., Dresden, 1907.

7. Ghika. *Étude sur le thymus.* Thèse de Paris, 1901.

8. Gierke. *Die Persistenz u. Hipertrophie der Thymusdruse bei Basedowscher Krankheit.* Münch Med. Woch., 1907.

9. Hammar. *Zur Histogenese u. Involution der Thymusdruse.* Ant. Auz., Bd. XXVII, 1905.

Id. *Ueber Gewicht. Involution u. Persistenz der Timus in Postfötallebens d. Menschen.* Arch. f. Anat. u. Physiol. Supplemen. Anat. Abt., 1906.

10. Marchiafava. Annali di Med. Nav , 1905, anni I, fasc. I, pag. 463-465.

11. Normann. *Ueber Beziehungen der Thymusdruse zu plotzlichen Todesfallen im Wasser.* Correspondenzbl. f. Schweitz Aerzte, XIX, 1887.

12. Noel Paton-Goodall. *Contribution to the physiology of the thymus.* Journal of Physiol. Vol. 32, 1904.

13. Paltauf. *Ueber die Beziehungen der Thymus zun plotzlichen. Todesf.* Wien. Klin. Wochenschr., 1889, II, 46; 1890, III, 9.

14. Passera. *Contributo allo studio delle morti improvvise senza causa anatomica nota nei militari.* Giornale di medicina militare, Anno LVII, 1909, fasc. I, 30 gennaio.

15. Soli. *Contributo alla funzione del timo nel pollo e in alcuni mammiferi.* Modena, 1909.

16. Sommer u. Floercken. *Funktion der Thymus.* Phys. Med. Gesellschaft in Wurzburg Sitz., 27, II, 1908.

17. Stoppato. *Contributo allo studio dell'organoterapia in pediatria.* Policlinico, sez. Medica, 1897.

18. Tarulli e Lo Monaco. *Ricerche sperimentali sul timo.* Boll. Accad. Med. Roma, anno XXII, 1896-1897.

19. Ver Eecke. *Nouvelle contribution à l'anatomo-physiologie du Thymus chez la grénouille.* Annales Soc. Méd. de Gand, 1899.

IV.

Ospedale di S. Spirito in Sassia.
Riparto diretto dal Prof. Alessio Nazari

Un caso di emiatrofia della faccia

per il dott. AZZO CATTAROZZI, medico assistente.

Dopo il lavoro di Romberg (1846) sopra l'emiatrofia della faccia, fu richiamata l'attenzione dei medici e dei fisiologi su questa malattia. La ricca letteratura si trova citata nelle opere di Kracht e Lange (1905) e di Heinemonn (1907) che riunirono 190 casi. Oggi si può asserire che ne esistano illustrate circa 200 osservazioni, alcune delle quali recenti, come quelle di Contney, di Klnigmann, di Swartz e Nadal, di Salomon e di Claude e Sizary. Però mentre gli autori tedeschi dànno per questa malattia la localizzazione unicamente facciale, i francesi (Brissaud e Reymond) ne hanno allargato il quadro ed hanno fatto osservare che il processo può estendersi oltre che alla faccia, alla spalla ed al torace dello stesso lato (Mendel); che alcune volte può prendere un tipo emiplegico totale (Reymond e Sicard), altre volte alterno cioè localizzarsi dapprima alla faccia e poi successivamente ai membri del lato opposto (Lorentz). Gli autori tedeschi inoltre, fanno osservare che la sindrome di Romberg è spesso sintomatica di altre malattie (tabe, siringomielia, demenza paralitica, tumore delle meningi) e che in questo caso non è proprio parlare di vera emiatrofia della faccia. Da questa differente estensione che si vuol dare alla malattia, ben si comprende come, secondo i varî autori, risulti assai diverso il numero conosciuto e descritto dei casi di emiatrofia facciale progressiva.

La rarità della malattia, la patogenesi poco conosciuta, mi spingono a pubblicare il seguente caso, osservato nell'Ospedale di Santo Spirito nel dicembre 1908.

B... A... di S..., di anni 12, da Santafiora (provincia di Grosseto) Avi paterni viventi e sani, avi materni morti non si sa di quale malattia. Il padre ha 44 anni ed è operaio della miniera di mercurio di Montebono (Sorano), dove è impiegato da circa 18 anni. Mentre era sotto le armi, circa 20 anni fa, soffrì di bronchite, che l'obbligò all'ospedale per 43 giorni. Non fu mai contagiato di malattie veneree nè sifilitiche. Ha calvizie del vertice. Non è bevitore abituale, solo raramente di occasione; non è fumatore forte (non fuma più di due centesimi al giorno). Non ebbe mai altra malattia degna di nota. Da un anno ha a volte amnesie verbali (vede un oggetto, lo riconosce e non sa nominarlo); ha anche una leggera dispepsia. La madre ha 36 anni, è maritata col padre dell'inferma da circa 18 anni ed ebbe dieci gravidanze, seguite da parti normali ed un aborto, dopo tre parti normali, di circa tre mesi. Godette sempre di buona salute, solo circa 10 anni fa

soffrì di tifo che durò 40 giorni. Cinque figli, due maschi e tre femmine sono viventi e, meno l'inferma, godono tutti buona salute. Degli altri cinque figli, quattro morirono all'età di due e tre anni, di malattia non precisabile, una morì all'età di 11 anni di difterite.

L'inferma nacque al nono parto, che fu normale, fu allattata dalla madre e godette sempre buona salute. Soltanto ebbe, all'età di tre anni, un'affezione acuta alla gola di cui guarì. L'anno scorso, 1907, nel mese di agosto di notte, volle scendere dal letto per fare un bisogno, rimase impigliata nelle coperte e cadde, battendo la regione frontale sul suolo ammattonato. Rimase per qualche tempo come tramortita, seduta per terra, non sapendo dove andare, mentre il sangue, che le usciva dalla ferita, le rigava la fronte verso destra. Quindi si levò e risalì sul letto mantenendosi con un fazzoletto, compressa e coperta la ferita. Quando tornarono i genitori, che erano lontani, trovarono che la bambina aveva un piccolo taglietto traverso nella regione frontale, sulla linea mediana, dal quale non usciva più sangue. La bambina non ebbe altre conseguenze per il momento. Dopo alcuni giorni si accorse di una lividura lineare nella regione mediana della fronte. L'inferma, credendosi sporca, si lavò ripetutamente il viso. Dopo qualche giorno, dove prima era il livido, seguì la formazione di una striscia pallida. Dopo circa sei mesi i genitori cominciarono ad accorgersi, che le diminuiva il grasso della metà destra della faccia, e che la pelle acquistava un aspetto di cotto. Tale dimagrimento della metà destra della faccia, andò sempre aumentando fino allo stato attuale. Non ebbe altri fenomeni morbosi all'infuori di quelli accennati. Non ebbe altri dolori, solo avvertì una sensazione come di striamento nella metà destra della faccia.

Esame obbiettivo. — L'inferma si presenta alla nostra osservazione nel dicembre del 1908.

A prima giunta alla semplice ispezione, colpisce la differenza di volume e di colorito delle due metà della faccia dell'inferma. La destra è notevolmente più piccola e meno colorata, e, come espressione, mentre la metà sinistra ha l'aspetto tondeggiante giovanile normale, la metà destra ha l'aspetto dimagrato, senile, ed una espressione sofferente. Vista di fronte, notasi, in corrispondenza della linea mediana della regione frontale, la presenza di una striscia di cute di colorito biancastro, con riflesso bluastro, che spicca sulla pelle che riveste il rimanente della regione frontale di colorito bruno. Tale striscia di aspetto quasi cicatriziale, che decorre rettilinea dall'inizio dei capelli fino alla radice del naso, dove termina sfumandosi gradatamente, misura una lunghezza di 6 centimetri e 1.3 cm. di larghezza massima, ed ha una figura ellittica molto allungata. Nella parte più alta di essa notasi una piccola e superficiale cicatrice lineare, dell'ampiezza di mm. 4.

La striscia descritta è notevolmente depressa sotto il livello della cute circostante e la pelle in corrispondenza di essa è molto più lucente di quella delle parti circostanti. Mentre la cute del resto della regione frontale è ricca di peluria, questa è notevolmente più scarsa in corrispondenza della striscia, sulla quale manca l'aspetto rugoso normale, e sulla quale coll'aiuto di una lente, si scorge una finissima punteggiatura giallognola più oscura del fondo. Nella metà destra della fronte appaiono, più evidenti che a sinistra, le rilevatezze e le depressioni normali dell'osso e la cute sovrastante non presenta notevoli alterazioni del suo aspetto nelle parti superiori, mentre inferiormente, immediatamente al disopra dell'arcata sopraccigliare, si nota la presenza di una striscia più pallida, più arida e più lucente, che si diffonde in basso fino al margine inferiore dell'impianto dei peli del sopracciglio e lateralmente si continua insensibilmente colla cute del rimanente della metà destra della faccia, che presenta più accentuati gli stessi caratteri di pallore, di aridità e di lucentezza, caratteri che si diffondono anche ai due terzi superiori della metà destra del collo. La lucentezza della cute ha un massimo in corrispondenza dello zigomo. La regione zigomatica e la metà destra dell'anello periorale e del mento hanno un colorito biancastro, che è molto simile a quello della striscia descritta nella regione frontale. Nell'arrossamento emotivo tanto la striscia frontale, come queste parti risaltano più nettamente, rimanendo bianche. Il rimanente della cute della metà destra della faccia, prescindendo dalle parti ora ricordate, non ha una tinta uniforme, ma variegata di parti biancastre e di parti giallognole. Attraverso

la cute assottigliata traspaiono i vasi venosi, specialmente nella regione laterale destra. La rima palpebrale di destra appare di poco più ampia di quella di sinistra, e la cute della regione sottorbitaria sembra più violacea di quella di sinistra, per il contrasto con la cute circostante più pallida. La pinna nasale di destra è rimpiccolita, assottigliata, cosicchè è visibile una porzione un poco maggiore del setto. Tra le due orecchie non vi sono differenze apprezzabili di volume, di forma e di colorito. Anche l'impianto dei capelli non presenta differenze notevoli fra i due lati. Il colore castagno dei capelli ha una tinta più oscura nel mezzo e più chiara nelle parti laterali della testa. (Vedi fig. 1ª).

Invitando l'inferma a corrugare le sopracciglia, non si notano differenze apprezzabili fra le due metà, solo spicca maggiormente la depressione della striscia frontale mediana.

Invitando l'inferma successivamente a serrare fortemente gli occhi, ad arric-

FIG. 1ª

ciare il naso ed a ridere (vedi fig. 2ª), si rileva come le pieghe cutanee, che risultano da questi movimenti, siano a destra in minor numero e più sottili, specialmente la plica naso-labiale è assottigliata ed è approfondito il solco che la delimita. Facendo di poi spalancare la bocca, si osserva come l'apertura ovalare di questa non è simmetrica da ambo i lati, ma stirata verso destra, con un leggero spostamento in alto dell'angolo labiale. Nel complesso la parete laterale destra della bocca appare assottigliata e colle pliche cutanee meno profonde.

Tanto a bocca spalancata, come a bocca chiusa, la metà sinistra del mento è più sporgente ed attratta verso destra.

La distanza dal trago al tubercolo nasale misura a destra 10 cm., a sinistra cm. 11. Alla palpazione, la cute della metà destra della faccia dà alla mano una impressione di secchezza e di aridità anormale e, cercando di sollevarla in pliche, si ha netta l'impressione di stiramento di essa, per cui è meno facile allontanarla dalle parti sottostanti. Nel far ciò, si avverte anche un assottigliamento, una di-

minuzione di elasticità della cute e l'atrofia grave dei tessuti sottocutanei, per la quale le parti ossee si avvertono molto vicine alla superficie esterna del volto.

Non esiste atrofia sicuramente dimostrabile dei muscoli e delle ossa, nè si avverte differenza sensibile di temperatura fra le due metà della faccia; forse è leggermente più calda la metà destra. I movimenti della faccia, come quelli degli occhi, della lingua e del palato molle si compiono in modo assolutamente normale. Sensibilità tattile, termica e dolorifica normali da ambo le parti. Funzioni dell'odorato, gusto, udito, vista normali.

Nulla di anormale nel rimanente esame obbiettivo.

Riassumendo: paziente di 12 anni che da un anno, dopo un trauma alla regione frontale destra, ha notato in questa stessa regione un assottigliamento ed uno scolorimento progressivo della pelle, che si è a poco a poco diffuso alla regione zigomatica ed a quasi tutta la metà destra della faccia e del collo, senza alcun sintoma di lesione nè del facciale (paralisi), nè del trigemino, dolori, anestesie, paralisi dei muscoli masticatori. Questo decorso ed i caratteri dell'atrofia provano che si tratta senza dubbio di un'emiatrofia facciale progressiva.

FIG. 2ª

Non si può parlare di emiatrofia congenita del volto poichè il disturbo trofico è incominciato a manifestarsi solamente da un anno, perchè questo ha un carattere progressivo, e perchè sono presenti disturbi di nutrizione cutanea.

Non si può ammettere nella nostra paziente una forma circoscritta alla faccia della sclerodermia; poichè questa è affezione dell'età adulta, che non si limita mai ad una metà della faccia, incomincia con una tumefazione diffusa della pelle e del tessuto cellulare sottocutaneo, specie di edema duro, che tende ad estendersi a tutto il tegumento. Dopo questo stadio ipertrofico sopravviene la fase atrofica; e la faccia assume un aspetto speciale « la maschera sclerodermica di Charcot » assai diverso dall'aspetto sopradescritto della nostra ammalata. Nella facies sclerodermica ogni movimento è impossibile, la fisonomia è immobile, l'orifizio palpebrale ristretto

e deformato, le lacrime quindi scolano per la faccia, il naso è impicciolito ed affilato « e la bocca non è che una stretta fessura che si direbbe tagliata a stampo in un pezzo di cuoio: sono scomparsi i margini mucosi e, nel mezzo della fessura si vedono i denti » (Charcot).

L'emiatrofia facciale progressiva si è sviluppata nel nostro caso, come spesso avviene, in una bambina, in seguito a trauma nel lato destro della faccia. La malattia infatti suole prediligere il sesso femminile; si manifesta in età giovanile, mai al di là del 30° anno (poichè nelle osservazioni sulle quali si era sviluppata in età maggiore la sindrome di Romberg era sintomatica dell'encefalo (Möbius) e colpisce di preferenza il lato destro (su 46 casi di Steinert, 33 erano dal lato destro).

Dall'anamnesi della bambina nulla si rileva d'importante dal lato ereditario: ricordo solamente che il padre presenta leggeri sintomi di avvelenamento mercuriale, essendo da 18 anni minatore nelle miniere di mercurio di Montabono.

Dal racconto dell'inferma risulta chiara la stretta relazione fra lo sviluppo dell'atrofia ed il trauma pregresso.

L'inferma, infatti, cadde nell'agosto del 1907 ed andò ad urtare colla fronte sul terreno ammattonato, producendosi una piccola ferita lacera alla regione mediana, dalla quale non uscì che poco sangue e che guarì rapidamente in pochi giorni.

Poco tempo dopo nella piccola cicatrice, residuo della ferita, comparve una striscia livida lineare, occupante la regione mediana della fronte e di lì si è successivamente diffusa alla regione orbitaria, alla zigomatica, alla periorale destra, a tutta la gota destra ed alla regione laterale destra del collo.

L'atrofia, come chiaramente si rileva dall'esame obbiettivo, non ha oltrepassato la linea mediana della faccia. L'inferma non ha notato nè formicolii, nè dolori nevralgici, solamente avvertì un senso di stiramento, come la pelle fosse troppo ristretta, o come se fosse stata coperta di uno strato di vernice o di colla. Non sono caduti, dal lato malato, nè i denti nè i capelli, non vi è atrofia della metà corrispondente della lingua (che tanto frequentemente si accompagna alla sindrome di Romberg) nè di altri organi: laringe, processo mastoideo, velo palatino (Schlesinger, Gowers), nervo ottico, nè vi è paralisi a carico dei muscoli oculari (Oppenheim).

I traumi sono spesso ricordati nella storia degli ammalati di emiatrofia facciale progressiva e sono stati spesso incolpati come origine di questa malattia. L'ammalata di Fromold Tren nel 24° anno di età ebbe un trauma in corrispondenza della regione malare. La guancia si tumefece, e dopo alcune settimane la paziente nel luogo della ferita vide formarsi una striscia biancastra, dalla quale cominciò l'atrofia. L'ammalato di Penzold aveva avuto, due anni prima, un trauma con ferita all'angolo esterno dell'occhio sinistro; un anno e mezzo dopo sopravvennero dolori e senso di freddo alla metà sinistra della faccia e dopo due anni una macchia biancastra nella guancia sinistra, con assottigliamento progressivo della pelle. L'ammalato di Möbius era stato ferito con un colmo di falce alla regione sopracigliare destra: di qui cominciò l'atrofia preceduta da forti dolori nevralgici. La paziente di Stilling, lattante, cadde dalle braccia dell'infermiera e da allora incominciò l'atrofia della faccia. Nel caso di Delaware l'atrofia incominciò dopo una ferita al capo. Il paziente di Kolaczek aveva ad 11 anni ricevuto un trauma al capo: 2 anni più tardi incominciò l'atrofia. Nel caso di Hoffmann (1900): lieve ferita alla regione zigomatica; nella cicatrice senza alcun dolore si manifestò, dopo alcuni mesi l'atrofia. Si potrebbero citare anche altri casi nei quali però la relazione ed il rapporto fra atrofia e lesioni non sono abbastanza chiari (Möbius).

Difficile è in verità comprendere come abbia agito in questi vari casi il trauma:

in alcuni di essi, infatti, la lesione ha preceduto di parecchi anni l'atrofia della faccia. Così, nelle osservazioni di Penzold e Kolaczek sopra citate, erano già passati 2 anni, prima che si manifestassero i sintomi della malattia: nevralgie od atrofie. Mal si comprende come in alcuni casi, e anche nella nostra paziente, si sia verificata la sola atrofia della faccia; in altri invece l'atrofia unita a nevralgie del trigemino, come nel caso di Penzold e di Möbius; in altri infine sieno presenti spiccati fenomeni a carico del simpatico.

Nella nostra malata non si riscontra alcun disturbo, che parli per una lesione del simpatico: miosi, restringimento dell'apertura palpebrale, retrazione del bulbo, disturbi vaso-motori, differenze di temperatura. Quindi non si può attribuire la malattia a lesione del simpatico, come fanno alcuni autori (Déjérine, Bouveyron, Barrel), basandosi sull'osservazione, che le lesioni dei gangli simpatici cervicali, e l'estirpazione di essi, a scopo terapeutico, fatta negli epilettici, può provocare l'atrofia della faccia dal lato corrispondente.

Non si può pensare ad una lesione endocranica, perchè nella nostra paziente manca il non raro accoppiamento coll'atrofia della metà della lingua dello stesso lato, manca l'atrofia, raro, del velopendolo, della laringe, dell'ottico, e la rarissima paralisi dei muscoli oculari, sintomi, che avevano ad alcuni autori fatto credere ad un processo di meningite cronica latente, che per un meccanismo di compressione nervosa e gangliare spiegasse i disturbi trofici multipli. Questa ipotesi è stata anche recentemente sostenuta da Claude e Sézary, che riscontrarono una linfocitosi nel liquido cefalo-rachidiano in un'ammalata, certamente immune da intossicazione e da infezione.

Fanno anche difetto nel nostro caso sintomi a carico del trigemino: manca la nevralgia che di regola forma il primo inizio della malattia, che suole talora precedere l'atrofia anche di due o tre anni; mancano contrazioni nel massetere e nel temporale osservate da Penzold e da Sachs; manca completamente l'anestesia osservata rarissimamente (Homen Abrams) e l'intorbidamento della cornea notato in un caso da Borgherini. La malattia non è perfettamente localizzata alle branche del trigemino, ma invade anche la regione innervata dal grande nervo auricolare e dal nervo cervicale posteriore.

E, quantunque l'ipotesi dl Romberg, che la malattia dipenda da lesione del quinto paio, sia suffragata dai due unici reperti anatomopatologici studiati accuratamente da Mendel e da Loebl e Wiesel, i quali trovarono il trigemino colpiti da nevrite interstiziale e leso anche il ganglio di Gasser, nel nostro non si saprebbe come spiegare, che il trigemino (nelle cui affezioni si producono sempre dolori, iperestesie, anestesie, alterazioni secondarie della cute, della mucosa e delle ossa, affezioni corneali, paralisi dei muscoli masticatorii) si sia comportato in una maniera del tutto insolita, dando luogo alla sola emiatrofia della faccia. Non credo quindi che si possa sostenere che il trauma nella nostra paziente abbia prodotta una neurite del quinto paio, e penso che dobbiamo piuttosto accostarci all'opinione di Möbius, il quale ritiene che, in seguito ad un trauma o ad una malattia infettiva, penetri attraverso la mucosa o la pelle un *virus*, forse legato a batterii, che, attraversando lentamente la pelle, conduca all'atrofia della cute e poi, penetrando più

profondamente, atrofizzi il sottocutaneo, i muscoli e le ossa della faccia. La delicatezza della cute e della mucosa nei bambini permetterebbe un facile passaggio ai veleni ed agli agenti nocivi. Le alterazioni anatomo-patologiche del trigemino, sarebbero una conseguenza secondaria dell'atrofia e della compressione esercitata sul nervo. L'ipotesi del Möbius spiega bene come, nel nostro caso, la malattia sia incominciata nella piccola cicatrice lineare, lasciata dal trauma nella fronte di una bambina a pelle delicata e sottile, e come di lì si sia diffusa alla cute della metà destra della faccia, rimanendovi nettamente localizzata perchè la faccia è divisa in due metà distinte riguardo alla nutrizione delle due parti, e l'atrofia segna piuttosto la distribuzione vasale che la distribuzione nervosa.

BIBLIOGRAFIA.

La bibliografia della emiatrofia della faccia è completamente esposta negli scritti di:

LANGE. *Zur Kasuistik der Hemiatrophia facialis progressiva.* Inaug. Dissert., 1903.

KRACHT. *Ueber Hemiatrophia faciei progressiva.* Inaug. Dissert., 1905.

Fra i lavori consultati:

MENDEL. Berliner Klin. Wochenschrift, 1893.

SCIAMANNA. *L'emiatrofia facciale.* Trattato di patologia medica di MARAGLIANO e CANTANI, 1895.

MÖBIUS. *Der Umschriebem Gesichtsschwund.* In Natur. Spezielle Pathologie und Therapie. 1895.

BOUVEYRON. *De l'hémiatrophie faciale dans ses rapports avec les lésions du ganglion cervical inférieur.* Revue Nevrologique, 1902, n. 5, p. 2.

REYMOND et SICARD. *Trofaneurose hémiatrophique totale familiale.* Revue nevrologique, 1902, n. 13, p. 593.

LOËBL e WIESEL. *Zur Klinik und Anatomie der Hemiatrophia facialis progressiva.* Deuts. Zeitschr. fur Nervenheilkunde. 1904, tomo XXVII.

OPPENHEIM. *Malattie del sistema nervoso.* Vol. II, pag. 747. Ediz. italiana, 1905.

HEINEMANN. *Hemiatrophia faciei.* Inaug. Dissert. Leipzig, 1907.

GOWERS. *The influence of facial hemiatrophy on the facial and other nerves.* Review of Neurology and Psychiatry, 1906. Jan.

CLAUDE et SÈZARY. *Hémiatrophie faciale progressive. Lymphocitose de liquide céphalo-rachidien* Presse Médicale, décembre 1908.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVI Roma, dicembre 1909 Vol. XVI-M (fasc. 12 *fine*)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Guido Baccelli

L'azione di alcuni emostatici sulla coagulazione del sangue

per il dott. PUBLIO CIUFFINI, assistente.

Dei molti farmaci, i quali furono ritenuti capaci di aumentare la coagulazione del sangue, senza dubbio la gelatina e il cloruro di calcio sono quelli che godono attualmente una fiducia maggiore e sono quindi di uso più comune. È certo però che molte volte, qualunque sia la sostanza a tale scopo somministrata, si resta incerti sulla sua reale efficacia, quando non se ne constati la completa inazione. Inoltre da molti si ritiene che la gelatina allorchè venga sottoposta all'azione del calore perda della sua attività coagulante, di guisa che tale rimedio è ora quasi esclusivamente usato per via rettale, non potendosi impiegare per via ipodermica una sostanza che, insufficientemente sterilizzata, in vari casi produsse l'infezione tetanica. Mi sembrò adunque cosa molto utile lo studiare un po' addentro l'azione di alcuni emostatici quali il cloruro di calcio, il percloruro di ferro, l'ipecacuana, allo scopo di istituire tra di essi degli opportuni raffronti non solo, ma anche per stabilire quale sia la miglior via di somministrazione. Volli anche studiare se la gelatina perda veramente del suo potere coagulante, come ritengono alcuni, per effetto della sterilizzazione, ed in tal caso mi proposi di indagare se, somministrata per altre vie, non sottoposta all'azione del calore, può produrre quei benefici risultati, che comunemente le si ascrivono. Colpito poi dalla perfetta somiglianza fisica che esiste tra la comune gelatina ed una

speciale gelatina, risultante dalla unione di due sostanze emostatiche, la gomma arabica ed il percloruro di ferro, volli anche di questa indagare quale influenza esplichi sulla coagulazione del sangue quando si somministri per via sottocutanea. Scelsi unicamente questa via perchè usai la speciale gelatina in condizioni di perfetta sterilità e d'altronde la piccolissima quantità di percloruro di ferro mi faceva prevedere che, venendo a contatto coi tessuti, non avrebbe su di essi esplicato alcun effetto nocivo, alcuna azione caustica. Questi studi mi parvero tanto più di attualità ora che da più parti si vanta l'azione emostatica di sieri naturali e di sieri artificiali, ed io stesso ebbi or non è molto ad intrattenermi sui vantaggi reali che il siero a mineralizzazione complessa di Fleig induce sulle proprietà coagulanti del sangue. Quindi mi parve utile porre in raffronto da un lato i vecchi sistemi, i vecchi metodi di cura, dall'altro il nuovo indirizzo, in cui vari autori fecero intravedere così brillanti risultati, e su cui io pure concepii le migliori speranze.

L'opportunità poi di disporre di un metodo rapido quanto facile e sicuro per la ricerca delle minime alterazioni indotte artificialmente sulla coagulazione del sangue mi confortò ad intraprendere lo studio e mi convinse della opportunità delle indagini. Riassumo brevemente il processo usato nelle mie esperienze, processo che resi noto nei primi mesi del decorso anno. La raccolta del sangue è fatta mediante una siringa Tursini direttamente da una vena del braccio. In precedenza si preparano 10 tubicini di vetro, rigorosamente puliti, lunghi 8 cm., del diametro interno di 8 mm., e dello spessore del vetro di ½ mm. È importante che il tubo abbia tali dimensioni affinchè, potendosi penetrare nell'interno coll'ago della Tursini fino al punto necessario, si eviti lo scorrimento del sangue lungo le pareti. Ciascun tubo contiene 1 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio al 0.9 %. In ognuno di essi si pone colla massima rapidità del sangue in dose crescente: una goccia nel primo, due nel secondo, tre nel terzo.... dieci nel decimo. Si chiude ermeticamente il tubicino con tappo di gomma e si procura che il sangue formi colla soluzione di cloruro di sodio una mescolanza omogenea. Si pongono quindi i tubi in un sostegno in posizione verticale e si attende il momento, in cui il sangue coagula in ciascuno di essi. Si nota esattamente l'ora in cui il sangue è posto nel tubo e l'ora in cui in ciascuno di essi è coagulato. Con questo metodo, se non riuscii ad evitare tutte le possibili cause di errore, invero numerose ed alcune molto lievi e facili a sfuggire ad un osservatore per quanto attento e scrupoloso, evitai certamente le più grossolane quali: l'influenza della celerità della raccolta, dei movimenti impressi al sangue, dello stato dei tessuti superficiali, della varia natura del sangue, di una grande superficie rispetto alla piccola quantità di questo, errori più o meno comuni a tutti gli altri metodi di esame in uso. Potei inoltre studiare non solo il tempo minimo di coagulazione, ma anche la estensione

di questa, intendendo per estensione il numero dei tubicini in cui questa si verifica.

Iniziai le ricerche colla gelatina.

Fu nel 1896 che Dastre e Floresco notarono come dopo l'introduzione della gelatina nei vasi si produca una coagulazione quasi istantanea del sangue estratto dai medesimi; nei casi più sfavorevoli si effettuava in 1-2 minuti. Essi inoltre rilevarono che l'influenza della gelatina si mostra più manifesta allorchè si tratta di un sangue che normalmente coagula più lentamente, che la sua azione acceleratrice della coagulazione si esercita *in vitro* come *in vivo*, che infine neutralizza l'azione anticoagulante del peptone Witte, nel rapporto di 1 di gelatina contro 3 di peptone. La soluzione da essi impiegata era al 5 %, sciolta in soluzione fisiologica di cloruro di sodio: la quantità iniettata era di 8 decigrammi per kg. di animale. Fu però solo nel 1903 che si cominciò a studiare largamente l'efficacia di tale sostanza. Così Moll nei conigli e nei cani entro 12-24 ore dalla applicazione sottocutanea, o intravenosa di soluzione di gelatina, non però dopo l'introduzione per via stomacale, ebbe un notevolissimo aumento della sostanza fibrinogena del sangue, con aumento di leucociti. La sterilizzazione della soluzione non ostacolò questa azione. Egli usava soluzioni di gelatina al 10 % e ne iniettava in proporzione di 1 cmc. di soluzione per 100 grammi di peso dell'animale. Per Gley le proprietà coagulanti della gelatina appartengono alla sua funzione acida ed alla calce che contiene, avendo egli dimostrato con Camus che le proprietà coagulanti della gelatina sono nulle allorchè, prima di iniettarla nelle vene, si neutralizza esattamente, e con Richaud che iniettando gelatina sbarazzata del cloruro di calcio, normalmente contenuto nella proporzione del 2-5 %, la coagulabilità del sangue diminuiva piuttosto che aumentare. L'azione emostatica della gelatina, secondo Krause, non sarebbe modificata da una sterilizzazione per 5 giorni consecutivi a 100° ogni volta per ½ ora. Kaposi dedusse la proprietà coagulante della gelatina rendendo incoagulabile il sangue degli animali da esperimento a mezzo della così detta irudina, la quale aveva azione minore della sostanza coagulante di poi iniettata.

Benchè tutti convengano sull'alto potere della gelatina, il suo uso terapeutico per iniezioni ipodermiche è molto limitato a causa, come dissi, dei casi di tetano verificatisi in seguito al suo impiego. A tale scopo il Falcioni consiglia di assoggettarla al vapore di acqua a 100° per tre ore, ovvero a 130°-135° per 30', avendola egli riscontrata sicuramente sterile nelle sue esperienze. Anche il Landmann propone il riscaldamento in autoclave a 115°, non essendo la sterilizzazione frazionata, come propone il Kaposi, troppo sicura. Egli fa notare altresì che colla cresciuta formazione di gelatosio non va in nessun modo perduta l'azione coagulante della gelatina e che non esiste alcun antagonismo tra questa sostanza e l'irudina, affermato dal primo in

base alle sue ricerche. Il Faelli però, preoccupato della diminuzione enorme del potere coagulante della gelatina dopo la sterilizzazione in autoclave, sterilizza prima la colla di pesce in fogli da un lato, la soluzione fisiologica dall'altro, quindi le due insieme con un metodo frazionato. Secondo l'autore, operando in tal maniera, non sarebbe diminuito il potere di coagulabilità della gelatina, la quale diventerebbe assolutamente sterile. Va però notato che Deutsch aveva già dimostrato che la gelatina tenuta per 15′ nell'autoclave alla temperatura di 106° rimane completamente sterile, e che Holtschmidt aveva sostenuto che il soprariscaldamento della gelatina non nuoce alla sua azione emostatica, perchè egli usò con successo soluzioni di gelatina esposta per 5-6 ore alla temperatura di 100°.

Molte sono le malattie nelle quali si usò con vantaggio, a dire dei vari sperimentatori, la gelatina in terapia. Furono usate da Pribram, con buoni risultati in 6 casi di emorragie intestinali tifose iniezioni di gelatina.

Mohr e Tickel l'impiegarono con successo nella cura delle emottisi: il secondo dei quali per via rettale, che crede preferibile alla ipodermica perchè meglio tollerata, più pratica, meno dolorosa e più efficace. Egli prepara la soluzione sciogliendo 50 gm. di gelatina in 1250 cmc. di acqua e facendo bollire fino a ridursi al volume di un litro: quindi filtra e ne inietta tre volte al giorno 250 cmc. con un comune irrigatore, fino a totale scomparsa del sangue dallo sputo. In bambini affetti da scorbuto con gravi emorragie lo Zuppinger usò più volte con successo le iniezioni di piccole quantità di gelatina: è ben vero però che nel punto delle iniezioni osservò qua e là degli ascessi, che egli riferisce ad insufficiente sterilizzazione. Baginsky usò con buon esito le iniezioni di gelatina in un bambino emofilico con numerose emorragie, ed in un caso di melena: un secondo caso morì malgrado l'uso della gelatina. Ultimamente anche l'Heyn e lo Schubert l'utilizzarono con successo in due casi di melena dei neonati.

Fù pure usata dal Pensuti prima, dal Teresi, dal Geraldini, dal Rolandi di poi in casi di enterocoliti ulcerative gravi, sia per via ipodermica, sia sotto forma di clisteri. In uno studio della Clinica di Bonn sul trattamento delle emorragie interne con riguardo speciale alla gelatina, Rolshoven comunica un certo numero di storie, da cui si deduce che la gelatina ha agito favorevolmente sulla coagulazione, anche nei casi in cui gli altri stittici non ebbero alcun successo. Gli ammalati presero il rimedio per via sottocutanea e per bocca. Lanceraux e Paulesco nel 1897 impiegarono per primi la gelatina alla cura degli aneurismi: le loro speranze non andarono deluse, perchè poterono così guarire 3 aneurismi di grossi vasi. Per la profilassi delle emorragie operatorie in ostetricia e ginecologia la gelatina fu impiegata da Micheli nei casi in cui l'atto operativo non provoca che la lesione di piccoli e minimi vasi: egli ha usato generalmente soluzioni al 2 % in clisteri di 50 cmc. Ultimamente Heddaeus

in uno studio su tale farmaco viene a queste conclusioni: l'impiego della gelatina come il migliore emostatico è indicato in tutte le forti emorragie, nelle quali la sorgente dell'emorragia non è aggredibile e quindi questa difficilmente si riesce a far cessare: in molti casi è bene unirla ad un mezzo sostitutivo del sangue, come la soluzione fisiologica di cloruro di sodio: la quantità di gelatina deve almeno essere di 2 grammi e nell'iniezioni sottocutanee è da impiegarsi solo gelatina sterilizzata, mentre per bocca e per clistere basta la gelatina commerciale ordinaria. Benchè non riguardi il mio studio, ricorderò come alcuni anni fa fu anche usata, sembra con esito favorevole, per favorire il consolidamento di fratture multiple in un caso di osteomalacia (Colla); recentemente Almerini l'impiegò con buoni risultati per favorire l'osteogenesi in certe distrofie dello scheletro (rachitismo) e nelle fratture. Egli usa una soluzione sterilizzata al 2.5 % addizionata di 0.75 % di cloruro di sodio e di 0.50 % di fenolo: ciscuna volta inietta in pieno tessuto muscolare 10 cmc. di questa soluzione.

Da quanto sin qui esposi rilevasi chiaramente come vi sia poco accordo tra i vari sperimentatori, i quali, se tutti convengono sull'alto potere coagulante della gelatina, sono ben lontani da uno stesso giudizio sulle qualità emostatiche del farmaco sottoposto alla sterilizzazione e quindi sulla via di somministrazione. Per alcuni la gelatina non perderebbe per effetto del calore il suo potere coagulante e questi a dire il vero rappresentano la grande maggioranza: tutti avrebbero riscontrato un aumento del potere coagulante del sangue con una benefica influenza sullo stato morboso per il quale avevano usato le loro soluzioni sterilizzate. Altri invece temono che il riscaldamento alteri notevolmente le proprietà coagulanti della gelatina, talchè, non essendo possibile impiegare soluzioni per via sottocutanea, sulla sterilizzazione delle quali non si sia ben certi, hanno ristretto l'uso della gelatina ai comuni clisteri di pochi centimetri cubi di liquido sottoposto ad un riscaldamento appena capace di distruggere i batteri meno resistenti all'azione del calore. In generale può dirsi che al primo entusiasmo per le iniezioni sottocutanee di gelatina è successa una certa diffidenza basata da un lato sulla dubbia efficacia delle soluzioni sterilizzate e dall'altro sui pericoli, ai quali ci si espone impiegando soluzioni non perfettamente sterili. Fu, è ben vero, usata anche la via gastrica e con buon successo, prima dal Lombard e poi dal Lanceraux: noi però vedemmo come il Moll non ebbe risultati favorevoli nei conigli e nei cani.

Quindi l'attuale predominio dell'uso della gelatina per via rettale, che come già dicemmo per alcuni (Tickel) sarebbe preferibile, perchè il farmaco è meglio tollerato, meno doloroso e più efficace.

Ho creduto perciò opportuno di fronte a pareri così opposti di studiare innanzi tutto l'azione della gelatina non sottoposta agli effetti del riscalda-

mento, poi quella di una soluzione sicuramente sterile: in ultimo studiai gli effetti della gelatina somministrata per bocca e per via rettale.

Ad un cane lupetto bastardo del peso di kg. 9 si inietta 1 cmc. di gelatina al 20 % non sottoposta al calore. Temperatura dell'ambiente 12°.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
5-1-908 ore 11.35	Nessun intervento	..	sangue puro	..	10	9	..	8	5-6-7	4	L'1-2-3 hanno piccoli coaguli sospesi. Sangue arterioso.
5-1-908 ore 12.45	Ore 11.45 iniezione di gelatina	sangue puro	..	9-10	..	6-7-8	..	4-5	3	..	Gli stessi fatti di sopra nell'1 e 2. Sangue arterioso.
5-1-908 ore 15.20	Nuova raccolta di sangue	4-5-6-7-8	..	..	3	..	..	..	..	..	Questa volta il sangue è raccolto dalla vena.
5-1-908 ore 17.50	Nuova raccolta di sangue	sangue puro e 8-9-10	3-4-5-6-7	..	..	..	..	..	..	..	Il sangue è arterioso.
6-1-908 ore 11.45	Nuova raccolta di sangue	..	sangue puro	8-9-10	..	5-6-7	..	4	..	..	Il sangue è arterioso. 2-3 in parte coagulati.

N.B. - I numeri delle tavole indicano il numero delle gocce di sangue poste nel tubo contenente 1 cc. di soluzione fisiologica di Cl Na. Il sangue non diluito è posto a coagulare in uno degli stessi tubicini usati per le diluizioni.

Adunque la gelatina non sterilizzata ha un fortissimo potere coagulante, che si esplica sia accelerando il processo, sia aumentandone la estensione. Già dopo 1 ora dalla iniezione i due fatti sono molto ben rilevabili, raggiungono però la loro più alta espressione dopo 3 ½-6 ore per tornare a diminuire dopo 24 ore. Dopo questo tempo il sangue, pur non avendo ancora raggiunte le condizioni ordinarie, a quelle tende ad avvicinarsi: l'estensione è nuovamente tornata quale era prima della iniezione sottocutanea di gelatina.

Vediamo ora gli effetti della stessa quantità di soluzione, ma sterilizzata a 130-135° in autoclave per mezza ora.

Cane lupetto bastardo del peso di kg. 9.5. Temper. dell'ambiente 12°.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
9-1-908 ore 11	Nessun intervento.	..	sangue puro	9-10	..	6-7-8	..	..	4-5	..	L'1-2-3 in parte coagulati.
9-1-908 ore 12.5	Ore 11,5 iniezione sottocutanea di gelatina	sangue puro	..	9-10	..	8	..	7	5-6	..	Piccoli coaguli nell'1-2-3-4.
9-1-908 ore 14.45	Nuova raccolta . .	..	sangue puro	10	..	8-9	..	6-7	4-5	..	I soliti fatti nell'1-2-3
9-1-908 ore 17	Id. . .	..	sangue puro	8-9-10	..	5-6-7	..	..	4	..	I soliti fatti nell'1-2-3.
10-1-908 ore 11	Id. . .	sangue e 10	..	7-8-9	..	..	5-6	..	4	..	I soliti fatti nell'1-2-3

Sembra da questa serie di esperienze che l'iniezione di gelatina sterilizzata abbia portato più che una modificazione ben netta del processo di coagulazione un turbamento del modo di compiersi del medesimo. Si nota difatti una certa irregolarità di risultati, una certa capricciosità di dati, i quali però autorizzano certamente a concludere che in questo caso la gelatina non ha accelerato la coagulazione.

Può perciò ritenersi che le iniezioni di gelatina sterilizzata nella pratica, non portano alcun vantaggio nei casi nei quali occorre aumentare il potere coagulante del sangue.

Non possiamo quindi associarci all'idea del Moll, del Krause, del Landmann, del Falcioni, di Holtschmidt, che il riscaldamento e la sterilizzazione non nuocciono alle proprietà coagulanti della gelatina, le quali sono, come vedemmo, fortissime, allorchè si usi senza che sia stata esposta agli effetti del calore.

E' ben vero che il Moll impiegava dosi enormi, perchè iniettava 1 cmc. di soluzione al 10 per cento di gelatina per ogni 100 grammi in peso di animale : noi però non abbiamo creduto conveniente ricorrere alle stesse proporzioni, giacchè, se possibili in animali da esperimento, in pratica sarebbero assolutamente inopportune.

Vedemmo già che Moll non aveva avuto alcun effetto dalla gelatina somministrata per bocca nei conigli, al contrario Rolshoven impiegò tale maniera di somministrazione con successo in malati con emorragie interne. Io volli quindi, in due malati differenti, studiare gli effetti del farmaco usato per questa via.

Il primo, V... V..., è affetto da polinevrite alcoolica; il sangue fu raccolto prima della somministrazione del rimedio e tre ore dopo: in tutto 30 cmc. di soluzione al 10 %: questa, affatto sterilizzata, si fa ingerire sciolta in brodo.

L'altro malato, D... C..., degente in Clinica per vizio cardiaco, fu trattato nella stessa maniera ed il sangue fu raccolto collo stesso intervallo di tempo. Temperatura dell'ambiente, durante le esperienze, 16°.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
	I Caso.										
26-2-908 ore 11	Nessun intervento.	..	..	10 e sangue puro	7-8-9	..	..	..	4-5-6	..	Dopo 30' il 3 è coagulato per metà.
25-2-908 ore 19	Ore 11.30 ed ore 16 un flaconcino di gelatina	..	..	..	..	9-10 sangue puro	..	4-5-6-7-8	..	..	
	II Caso.										
26-2-908 ore 11	Nessun intervento	..	..	10	sangue puro	8-9	6	..	4-5-7	..	Dopo 30' il 3 è coagulato per metà.
26-2-908 ore 19	Ore 12 e ore 16 un flaconcino di gelatina	..	10 e sangue puro	..	7-8	9	..	5-6	..	4	Dopo 30' il 3 è coagulato per metà.

Non occorre spendere parole per dimostrare come nel primo malato, non ostante la somministrazione di due flaconcini di soluzione di gelatina al 10 per cento, dei quali ciascuno ne conteneva 15 cmc., l'effetto sul potere coagulante del sangue sia stato di nessuna importanza.

Se difatti le diluizioni maggiori coagularono più prontamente, le minori invece subirono un notevole ritardo, nè la estensione del processo subì alcun cambiamento.

Non possiamo dare un giudizio ugualmente sicuro nel secondo caso. In questo, mentre le diluizioni minori coagulano con un discreto anticipo dopo l'ingestione del farmaco, le maggiori non presentano modificazioni altrettanto favorevoli del processo di coagulazione e l'estensione inoltre di questa rimane affatto invariata. Quindi si può con certezza asserire che la gelatina somministrata per bocca o non induce nessun cambiamento nel potere coagulante del sangue, od esso è così lieve da rendere poco adatto e mal sicuro un rimedio, dal quale il più delle volte si richiede un'azione energica, pronta nella maniera di manifestarsi, costante nei suoi effetti.

Se pochi ricorrono alla gelatina per via gastrica, moltissimi invece l'usano, e con fiducia, per via rettale, quando sia indicata l'azione di un emostatico. Vedemmo già come il pericolo della infezione tetanica abbia ormai indotto i medici a preferire tale via di somministrazione a tutte le altre. Nè, a dire di Tickel, mancherebbero ragioni per dare la preferenza a tale procedimento, giacchè egli scrive che la via rettale è preferibile non solo perchè è meglio tollerata, più pratica, meno dolorosa, ma anche perchè è più efficace. Non sarà quindi inutile studiare un po' davvicino questa efficacia ed indagare quanto siano fondate le speranze di coloro che a tale provvedimento si affidano.

Anche per tale ricerca mi sono servito di due malati: l'uno affetto da ulcera gastrica ed in condizioni di notevole anemia: il sangue non conteneva più di 3,300,000 eritrociti, con una quantità di emoglobina notevolmente ridotta. Il secondo malato era un gastropatico parimenti, ma non aveva mai avuto emorragie. Dopo un saggio preventivo si praticarono nell'un caso e nell'altro due clisteri di gelatina, con intervallo di tempo abbastanza lungo: 4-5 ore. Dopo 3-4 ore dall'ultimo clistere si è saggiata la coagulazione nuovamente per studiare le eventuali modificazioni. La quantità di gelatina di ciascun clistere era di 15 cmc: la soluzione aveva la stessa concentrazione di quella usata per via gastrica: ed era stata sottoposta all'azione di un calore non superiore a 100° per mezz'ora. La temperatura durante le esperienze oscillò tra 16°-18°.

Riassumo i risultati di questa serie di esperienze.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
	I Caso.										
21-2-908 ore 8.30	Nessun intervento	..	10	4-5-6-7-8-9 sangue puro	3	..	..	..	..	..	Dopo 25' il 2 è coagulato per metà.
21-2-908 ore 20,30	Ore 12,30 ed ore 17 clistere di gelatina	..	10	2-3-4-5-6-7-8-9	sangue puro	..	..	..	..	..	
	II Caso.										
24-2 908 ore 15	Nessun intervento	..	..	sangue puro 9-10	7	8	..	4-5-6	..	..	Dopo 25' il 3 è coagulato per metà.
25-2-908 ore 15	Ore 7 ed ore 11 clistere di gelatina	..	..	..	8	sangue puro 9-10	7	5	4-6	3	

A parte l'aumento lieve della estensione del processo di coagulazione, che in ambedue i casi si è verificato, ed al quale da solo non darei troppa importanza, appunto perchè, per la sua mitezza, potrebbe dipendere da tutt'altra causa e magari da un errore di tecnica, non si è certamente verificato un aumento del processo di coagulazione per effetto dei clisteri di gelatina, aumento desunto dall'abbreviarsi del tempo minimo nel quale si compie il fenomeno.

Tale acceleramento di processo, è bene notare, non si è verificato nè quando il sangue trovavasi in condizione di normale potere coagulante, come nel secondo caso, nè quando quel processo trovavasi in istato di spontaneo aumento, come in quell'individuo anemico, dopo emorragie gastriche. Il tempo nel quale ho saggiato l'efficacia dei clisteri di gelatina è stato forse troppo breve per poter verificare l'aumento del potere coagulante? Le mie ricerche non mi permettono di rispondere nell'un senso o nell'altro: il certo è che il valore pratico del rimedio è posto in dubbio dai risultati da me ottenuti, giacchè il più delle volte si suol ricorrere all'uso dei clisteri di gelatina quando occorra compiere rapidamente una emostasi qualsiasi, per la quale 8 ore, giacchè tale è il periodo nel quale studiai le possibili modificazioni indotte, rappresentano un tempo eccessivamente lungo, un tempo che a volte può essere prezioso. A meno che non si voglia impiegare del rimedio una quantità molto considerevole come faceva il Tickel, il quale ne iniettava in un giorno quasi 50 grammi. È ben vero però che anche in tal

caso mal se ne comprende clinicamente la efficacia, perchè l'autore la sottoponeva all'azione di una ebollizione piuttosto prolungata, e cioè finchè il solvente sia ridotto da 1250 cmc. al volume di un litro; noi vedemmo quale influenza perniciosa eserciti il calore sul potere coagulante della gelatina.

Volendo adunque brevemente riassumere quanto risulta dalle nostre esperienze su questo rimedio, possiamo dire: che la gelatina non sterilizzata ad alta temperatura ha un forte potere coagulante, che esplica sia accelerando il processo, sia aumentandone la estensione; che la gelatina sicuramente sterilizzata ad alta temperatura non produce alcun effetto benefico nella coagulazione del sangue; che la gelatina somministrata per bocca o è del tutto inattiva, o solo produce un lieve aumento di coagulazione, molto lieve; che la gelatina usata per via rettale non induce alcuna modificazione nel processo di coagulazione del sangue, sia esso normale, sia per altre cause precedentemente aumentato, nelle prime ore dopo l'amministrazione.

Dopo aver studiata l'azione coagulante della gelatina mi sembrò utile l'estendere le ricerche ad alcuni dei più comuni emostatici usati in terapia. Quale è l'azione che ciascuno di essi esplica nella coagulazione del sangue? a quale si deve dare la preferenza nella pratica medica? quale valore essi hanno di fronte alla gelatina, che da tanti abbiamo visto essere citata come il migliore degli emostatici?

Iniziai le mie ricerche dal cloruro di calcio. Watking nel 1892, pensando che si dovesse al difetto dei sali di calce nel sangue la sua difficile coagulazione, somministrò l'acqua di calce, a suo dire con successo, nell'emofilia. Il Wright attribuisce ai sali di calcio il potere di aumentare la coagulazione del sangue, però all'acqua di calce egli sostituisce il cloruro di calce. Il Saundby è pure dello stesso parere: egli ebbe ottimi effetti emostatici con meno di un grammo di cloruro di calcio al giorno, mentre il primo aveva spinto la dose fino a 15 grammi al dì, senza verificare alcun effetto dannoso. Anche oggi si ricorre volentieri al cloruro di calcio pur essendo nelle dosi un po' più generosi del Saundby e senza spingersi agli eccessi del Wright.

Per studiare gli effetti sulla coagulazione del sangue del cloruro di calcio scelsi due infermi: il primo affetto da sclerosi a placche, il secondo da malattia di Parkinson. Il primo malato prese per tre giorni due grammi al giorno di cloruro di calcio e tutti i giorni si saggiò la coagulazione del sangue, il secondo prese nelle 24 ore 3 grammi del farmaco e si saggiò il sangue prima e dopo l'assunzione del rimedio. La temperatura durante le esperienze oscillò tra 15°-18°.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
	I Caso.										
14-2-908 ore 16	C... G...., di anni 38. Temperat. 16°. Saggio preventivo	..	..	..	..	8-9-10 sangue puro	..	6-7	5	3-4	1-2 sempre liquidi.
15-2-908 ore 16	Ha preso 2 gr. di Cl Ca, l'ultimo cucchiaio alle ore 9. Temper. 18°	..	sangue puro	..	..	7-8-9-10	5-6	..	4	3	Id.
16-2-908 ore 15	Altri 2 gr. di Cl Ca. Temper. 18°	..	sangue puro	..	..	7-8-9-10	..	6	4-5	3	Id.
17-2-908 ore 15.15	Altri 2 gr. di Cl Ca. Temp. 18°. L'ultimo cucchiaio di soluzione 15' fa	..	..	sangue puro e 10	..	..	8-9	..	5-6-7	4	L'1, il 2 e il 3 liquidi.
	II Caso.										
21-2-908 ore 9	V... R..., di anni 54. Temperat. 15°. Saggio preventivo	..	..	10	sangue puro e 9	8	7	6	3-4-5	..	1-2 liquidi.
21-2-908 ore 19	Ha preso 3 gr. di Cl Ca in 7 ore, l'ultimo cucchiaio 3 ore fa. Temp. 17°	..	..	10	8	sangue puro e 9	6-7	4-5	3	..	Id.

Nel primo caso parrebbe che un lieve aumento della coagulazione del sangue si sia avuto per effetto del cloruro di calcio: aumento che per altro interessa soltanto il tempo nel quale si compie il processo e non la estensione di questo. Tale lieve aumento rilevabile fin dal 2° saggio non ha progredito coll'ulteriore somministrazione del rimedio. Anche nel secondo caso sembra che si possa parlare di diminuzione del tempo minimo di coagulazione del sangue per l'azione del cloruro di calcio, diminuzione che si rivela per le maggiori diluizioni; anche qui la estensione del fenomeno è rimasta invariata. Se però si osserva che il saggio preventivo nell'uno e nell'altro individuo fu fatto ad una temperatura di 2° inferiore a quella nella quale si fecero le successive determinazioni, nasce spontaneo il sospetto che le modificazioni verificate si debbano più all'effetto della temperatura che all'azione del farmaco. Sappiamo difatti quale notevole importanza abbia questa tra gli altri fattori pel processo di coagulazione del sangue. È lecito dunque affermare che l'effetto del cloruro di calcio come emostatico generale è molto dubbio, almeno nei nostri due casi, e le nostre esperienze non sono certamente tali da confermare la fiducia in esso riposta dal Saundby, a meno forse di non voler ricorrere alle forti dosi impiegate dal Wright. Riassumendo adunque quanto risulta dalle nostre ricerche sulla funzione coagulante generale del sangue del cloruro di calcio potremo dire che questo rimedio o è affatto privo di tale potere nelle dosi nelle quali comunemente lo si impiega, ovvero ne è

provvisto in grado così tenue da non incoraggiare certamente il suo uso nei casi in cui occorra accelerare la coagulazione del sangue.

L'azione emostatica del percloruro di ferro era conosciuta anche dagli antichi i quali lo chiamavano coi nomi di: specifico astringente di Colbach, acqua stiptica di Loos, tintura di Bestuscheff, emostatico di Marte, ecc. Nel secolo passato era in gran voga come il più eccellente rimedio coagulante del sangue; e Pravaz colle sue ricerche in proposito confermò tale potere della soluzione officinale di cloruro ferrico o percloruro di ferro liquido. Egli lo aveva proposto nel 1883 per la guarigione degli aneurismi: ne iniettava nel sacco un certo numero di gocce, fino alla scomparsa delle pulsazioni. Desgranges propose lo stesso metodo di cura per la guarigione delle varici. Benchè abbastanza irritante per lo stomaco, il percloruro sembra essere la preparazione che permette di far penetrare maggior quantità di ferro in un dato tempo nel sistema vascolare, e qualunque sia la forma sotto la quale viene assorbito, qualunque sia il suo modo d'azione emostatica, è a lui che la maggior parte dei pratici ricorrono il più sovente come emostatico interno (Soulier).

Secondo il Rossbach non bisognerebbe contare sulla sua azione emostatica dopo assorbimento. Anche per Cantani la sua pronta azione emostatica avrebbe un carattere esclusivamente locale, per cui il suo uso dovrebbe limitarsi solo in quei casi in cui si può applicare il farmaco sulla località sanguinante stessa: esso sarebbe assolutamente sprovvisto in organi e tessuti lontani dell'organismo di un'influenza astringente sui vasi, e coagulante sul sangue.

Non ostante però le vedute del Rossbach e del Cantani il percloruro di ferro continua, come dicemmo, ed essere impiegato nella pratica come emostatico generale e molti sono gli emostatici a base di percloruro di ferro.

Citiamo una delle esperienze da noi fatte su questo farmaco.

D... R..., di anni 46, affetto da paralisi spinale spastica. Temperatura 19°.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
19-2-908 ore 12	Saggio preventivo.	..	..	10	..	sangue puro e 9	5-6-7-8	..	3-4	..	L'1 e il 2 sempre liquidi.
Ore 17.30	Dalle 13 alle 15 prese 40 gocce di percloruro di ferro	..	10	..	sangue puro 7-8-9	..	3-4-5-6	..	2	..	Solo l'1 rimase incoagulato.

Non occorre spendere molte parole per dimostrare l'energica azione coagulante del percloruro di ferro spiegata in questo caso dopo averne assunto per via gastrica 40 gocce. L' aumento invero molto notevole si è esplicato sia diminuendo il tempo di coagulazione sia aumentandone la estensione. Quindi a noi, per quanto si possa conchiudere dalle nostre fin'ora non numerose esperienze, non sembra giusta l'opinione di coloro che vorrebbero proscrivere il percloruro di ferro come emostatico generale e riserbarlo solo alla cura di quei casi, in cui il farmaco stesso può direttamente applicarsi sulla località sanguinante. Il rimedio, da noi somministrato diluito in parecchia quantità di liquido, non produsse alcun disturbo sulla mucosa gastrica. Azione coagulante invero oltrechè energica anche rapida, perchè due ore appena dopo aver terminato di ingerire il farmaco si sono avuti quei risultati, che non lasciano alcun dubbio sulla funzione coagulante del sangue posseduta in grado molto notevole dal cloruro ferrico.

Dopo aver constatato tale potere esplicato così mirabilmente dal percloruro nacque in me il dubbio che anche altri sali di ferro potessero avere un'azione analoga e che questa potesse a sua volta spiegare come durante una cura ferruginosa si possano in certe clorotiche verificare delle trombosi.

Praticai in un individuo un'iniezione di citrato di ferro ammoniacale, dopo il solito saggio preventivo. Raccolto però il sangue a distanza di un'ora potei constatare come gli effetti fossero stati nulli sulla coagulazione del sangue.

Il percloruro di ferro adunque sembra meritare tuttora tutta la fiducia nostra come emostatico generale per la sua azione pronta ed energica insieme, azione che solo può essere paragonata a quella della gelatina impiegata per via sottocutanea.

È noto come da molti sia raccomandata nelle gravi emottisi la ipecacuana: Trousseau in questi casi la consiglia in infuso di 2-3 gm. Però il Gianella sin dal 1754 scriveva che il Manget coll'uso di questo farmaco aveva visto cessare oltre le emottisi, emorragie nasali, ematurie, ematemesi, flussi emorroidali. Molti altri autori successivamente vantarono l'uso della ipecacuana in varie emorragie: tra questi ricorderò il Blanchard, il Peter, il Richter, il Graves, il Bernabei. Questi mirabili effetti sono tutti dovuti ad abbassamento della pressione arteriosa, o si debbono invece almeno in parte ascrivere ad aumento del potere coagulante del sangue? Questo il problema che io mi proposi di risolvere con questa serie di esperienze. Ad un malato affetto di polinevrite alcoolica somministrai in 24 ore un infuso di 4 gm. di ipecacuana, e determinai il potere coagulante prima della somministrazione del rimedio, immediatamente dopo, e a distanza di 24 ore: contemporaneamente determinai la pressione arteriosa. La temperatura dell'ambiente oscillò sempre fra 17°-18°.

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10'	12'	15'	17'	20'	25'-30'	35'-40'	*Osservazioni*
16-2-908 ore 20	V... V..., di anni 30. Nessun intervento	..	..	sangue puro e 10	..	8-9	..	5-6-7	..	..	Dopo 35' per metà sono coagulati il 3 e il 4.
17-2-908 ore 20	Dopo 4 gr. di ipecacuana	..	..	sangue puro e 8-9-10	..	..	6-7	..	5	..	Dopo 35' per metà sono coagulati il 3 e il 4. Questo esame è fatto 1 ora dopo l'assunzione dell'ultimo cucchiaio.
18-2-908 ore 20	Non ha preso più ipecacuana	..	..	..	..	sangue puro e 10	7-8-9	..	5-6	..	Dopo 45' per metà sono coagulati il 3 e il 4.

La pressione arteriosa prima della somministrazione del rimedio era 108 mm. di Hg. allo sfigmometro del Riva-Rocci, al momento del secondo esame era salita a 113; il malato non ebbe alcun disturbo per effetto della ipecacuana; non nausea, non vomito.

Da questa esperienza chiaramente risulta che, a prescindere dalla diminuzione della pressione arteriosa, che in questo caso non si è avuta, l'ipecacuana ha il potere di aumentare lievemente la coagulazione del sangue. Aumento invero molto lieve, se si considera che esso riguarda esclusivamente le diluizioni minori, giacchè le maggiori non risentirono effetto alcuno, nè la estensione del processo presentò aumento di sorta.

L'azione dell'ipecacuana non è duratura, perchè dopo 24 ore è scomparsa del tutto non solo, ma si è verificato un ritardo notevole nella comparsa del fenomeno, ritardo che questa volta colpisce le diluizioni maggiori come le diluizioni minori. Le nostre ricerche adunque ci fanno ritenere che l'ipecacuana nelle emorragie agisce non tanto come deprimente della pressione arteriosa, ma elevando alquanto il potere di coagulazione del sangue, o per altro meccanismo non ancora noto. Ipotesi giustificata dal fatto che nella sola esperienza fatta da me non si è avuto un aumento così notevole da sembrare sufficiente a spiegare i dati clinici.

Forse diversi fattori si sommeranno a spiegare gli effetti favorevoli che il farmaco induce nelle gravi emottisi, in cui ne è più conosciuta la efficacia, più diffuso l'impiego.

Può quindi dalle nostre esperienze desumersi che, ad eccezione della gelatina non sterilizzata ad alta temperatura, somministrata per via sottocutanea, e forse del percloruro di ferro, poco ci sia da attendere dagli altri farmaci comunemente impiegati per aumentare la coagulazione del sangue. Alcuni di questi possiedono così debole potere, hanno una efficacia così poco manifesta e sollecita che si resta un po' dubbiosi se realmente questa esista o non sia effetto di tecnica, e ci si domanda se si può con fiducia ad essi

ricorrere quando urga porre riparo ad una emorragia la quale seriamente minacci la vita di un infermo. Dicemmo effetto di tecnica: noi stessi, difatti, se abbiamo la massima fiducia nel metodo usato per lo studio della coagulazione, se sempre ne avemmo risultati concordi e costanti allorchè ci proponemmo appunto la sua valutazione pratica e la sua pratica utilità nei casi più vari, non siamo proclivi a dare importanza alle piccole varianti, le quali possono dipendere da molteplici cause, che fanno risentire i loro effetti su di un fenomeno capace di essere influenzato da fattori di lievissima importanza. Gelatina e percloruro di ferro ci apparvero adunque dotati di un vero potere emostatico.

Ma come si può usare la prima, la quale non sterilizzata può produrre un' infezione così grave come la tetanica e d'altronde è inefficace sterilizzata? Il percloruro di ferro poi è abbastanza irritante per la mucosa gastrica, non sempre quindi sarà tollerato e non in tutti i casi le sue proprietà caustiche non ne renderanno pericoloso l'uso interno (Cantani). Accolsi quindi molto volentieri l' idea di studiare l'azione coagulante di una speciale gelatina ottenuta, unendo insieme una soluzione concentrata di gomma arabica con del percloruro di ferro.

La gomma arabica, come si sa, è un miscuglio costituito in massima parte da un idrato di carbonio, acido arabinico, o acido gommico, il quale trovasi combinato alla calce, allo stato di sale acido, ed in tenue quantità al magnesio e al potassio. La gomma contiene inoltre molti sali organici acidi, che al calore si convertono in carbonati, i quali hanno per base potassio, calcio, magnesio, allumina; contiene pure cloruro di potassio e silicati.

Unendo una soluzione concentrata di gomma al percloruro di ferro, si forma, come dissi, una gelatina, la quale tra le proprietà fisiche comuni colla gelatina ha anche quella di essere solida alla temperatura ambiente e di liquefarsi col calore. Il pregio principale di questa gelatina è che si possono sterilizzare separatamente i due componenti, i quali, uniti poi insieme, formano un composto perfettamente sterile, che può essere quindi impiegato senza alcun timore per via sottocutanea. Basta scaldare leggermente la gelatina, perchè questa si fluidifichi, e possa essere aspirata in una comune siringa da iniezioni.

Questo il composto di cui ci proponemmo studiare se avesse una influenza sulla coagulazione del sangue, come era lecito ritenere per la presenza del percloruro di ferro e della gomma arabica, ambedue emostatici, e per le molte proprietà fisiche comuni colla gelatina. Scelsi a tale scopo un cane lupetto bastardo del peso di 8 kg., al quale, dopo un saggio preventivo del potere coagulante, iniettai 1 cmc. del nuovo composto. Studiai quindi di tempo in tempo le modificazioni in quello determinatesi.

Durante le esperienze la temperatura oscillò tra 14°-15°. Riporto nella tavola i risultati ottenuti:

Data	Condizioni di esperimento	5'	7'-8'	10	12'	15'	17'	20'	25'-30	35'-40'	*Osservazioni*
30-1-908 ore 11.40	Nessun intervento.	..	..	sangue puro e 9	..	7-8	..	4-5-6	3	..	
Ore 12.45	Ore 11.45 iniezione di 1 cc.	sangue puro	..	8-9	6-7	4-5	3	..	2	..	
Ore 15.15	..	..	9	sangue puro	7-8	5-6	2-3-4	..	..	..	
Ore 17.30	..	sangue puro	9	7-8	..	3-4-5-6	2	..	..	..	
31-1-908 ore 11	..	sangue puro e 9	8	7-6	5	2-3-4	..	..	..	..	

E' facile in questo caso dimostrare l' azione pronta ed energica insieme spiegata dal composto sulla coagulazione del sangue. Già dopo un'ora una notevole diminuzione del tempo minimo di coagulazione, congiunta con aumento di estensione, faceva presagire i buoni risultati prodotti su questa proprietà del sangue: risultati che sono andati progressivamente aumentando nelle successive esperienze, fino ad aversi la persistenza del fatto 24 ore dopo l'iniezione non solo, ma la sua più alta espressione a così notevole distanza di tempo. Non abbiamo raccolto il sangue dopo le 24 ore, perchè l' influenza coagulante esplicata dal nuovo composto era già talmente manifesta da toglierci ogni dubbio in proposito: azione coagulante in vero, che, se non è paragonabile a quella della gelatina comune affatto sterilizzata, è però senza dubbio tale da superare quella di tutti gli altri emostatici, compreso il percloruro di ferro. Inoltre, mentre vedemmo che 24 ore dopo la iniezione di gelatina il sangue era tornato presso a poco nelle stesse condizioni in cui si trovava prima della iniezione, per effetto del nuovo farmaco invece l'aumento più cospicuo del processo si è precisamente avuto dopo questo tempo, ciò che porta a ritenere che se l'azione è efficace e pronta è altresì duratura e persistente.

Possiamo assicurare che nella località ove fu praticata la iniezione la cute non presentò alterazioni di sorta e che basta un poco di massaggio per far rapidamente assorbire il farmaco. Anzi, siccome era mio intendimento di usarlo in quei processi morbosi nei quali si ha diminuzione di coagulabilità del sangue, o nei casi in cui urga di rialzarla prontamente per domare una emorragia, volli nello stesso cane a vari periodi praticare iniezioni di 5 mc. sotto cute. Ebbene: non ho mai osservato il più piccolo processo reattivo, la menoma alterazione dei tessuti circostanti: il farmaco si è rapida-

mente assorbito senza la comparsa di inconvenienti di sorta. Non ho avuto però ancora l'opportunità di compiere questo studio, che mi riserbo appena me se ne presenti l'occasione propizia. Che il rimedio sia assolutamente innocuo per i tessuti circostanti all'iniezione era lecito presupporlo considerando anche la minima quantità di percloruro di ferro che entra in combinazione nella gelatina, ed il fatto che forse come tale più non esiste, formando colla gomma un composto con proprietà tutt'affatto dissimili dai due componenti. Proprietà dissimili che si possono desumere anche dalle mie due ultime esperienze nelle quali studiai separatamente le proprietà coagulanti della piccola quantità di percloruro di ferro, che entra in combinazione in 1 cmc. di gelatina e della stessa quantità di soluzione gommosa e ad uguale concentrazione, che parimenti trovasi in 1 cmc. del nuovo composto da me studiato nei suoi effetti sulla coagulazione del sangue.

Scelsi quindi due cani, l'uno del peso di kg 8.5, l'altro di 9; al primo iniettai solo la soluzione gommosa, all'altro soltanto percloruro di ferro, sciolto in soluzione fisiologica. Raccolsi nel primo caso il sangue prima dell'iniezione, dopo 1 ora, dopo 5 ore: nell'altro caso ugualmente avanti l'iniezione, dopo 1 ora, dopo 3 ore e mezza, dopo 7 ore. Durante le esperienze la temperatura variò tra 14°-16°.

Data	Condizioni di esperimento	5′	7′-8′	10′	12′	15′	17′	20′	25′-30′	35′-40′	*Osservazioni*
	Iniezione di gomma.										
23-3-908 ore 11.30	Saggio preventivo .	..	..	sangue puro e 9-10	7-8	4-5-6	..	..	3	..	L'1 e il 2 liquidi.
Ore 12.45	Iniezione di gomma ore 11 45	..	..	sangue puro e 7-8-9-10	..	5-6	..	3-4	2	..	L'1 solo è liquido.
Ore 17	..	..	..	sangue puro e 8-9-10	..	5-6-7	..	4	3	..	L'1 e il 2 liquidi.
	Iniezione di percloruro di ferro.										
6-2-908 ore 11.30	Saggio preventivo.	sangue puro	..	10	..	8-9	7	..	4-5-6	..	L'1, il 2, il 3 liquidi.
Ore 12.30	Iniezione ore 11.30.	sangue puro	..	..	10	9	..	8	4-5-6-7	..	L'1, il 2, il 3 liquidi.
Ore 15	..	sangue puro	10	7-8-9	..	6	..	5	3-4	..	Solo l'1 e il 2 liquidi.
Ore 18.30	..	..	sangue puro e 10	..	..	6-7-8-9	..	4-5	3	..	Solo l'1 e il 2 liquidi.

Anche per effetto della iniezione sottocutanea di gomma e di percloruro di ferro separatamente si è adunque avuto un aumento di potere coagulante

del sangue: aumento però che è ben lontano da quanto si era verificato quando furono iniettate le due sostanze insieme combinate. Così nel caso della iniezione di sola gomma si è avuta una diminuzione del tempo minimo di coagulazione, con aumento di estensione del processo. già dopo 1 ora.

Tale aumento però è appena appena manifesto ed in ispecie per le diluizioni minori. Inoltre 5 ore dopo aver praticata la iniezione il sangue è tornato in quelle stesse condizioni da noi rilevate prima di ogni trattamento.

Non diverse sono le considerazioni che possono farsi sugli effetti della iniezione della minima quantità di percloruro di ferro. Anzi in questo caso gli effetti, sempre di grado molto lieve, non sono stati così pronti come nel caso precedente: a distanza di 1 ora il sangue trovasi nello stato in cui era prima della iniezione. Sembrerebbe anzi leggermente diminuita la coagulazione; noi però crediamo che la diminuzione sia più apparente che reale e dipenda dall'aver usato per questa esperienza una Tursini con ago un poco più fino, quindi capace di fornire goccie di sangue più piccole. Si comprende perciò come aumentando per tale ragione la diluizione del sangue si possa avere un ritardo apparente del fenomeno. Dopo 3 ore e mezza dalla iniezione appare un aumento del processo, desumibile sia per l'abbreviarsi del tempo minimo in cui si effettua, sia per l'aumento della estensione della coagulazione del sangue nei tubicini. Tale aumento anche in questo caso è meglio rilevabile nelle diluizioni minori. Dopo 7 ore l'aumento lieve persiste ancora, ma accenna a diminuire, mostrando come fra breve il sangue sarà tornato nelle primitive condizioni di coagulazione. Adunque si è avuto in queste due ultime serie di esperienze: aumento di potere coagulante lieve, non sempre rapido e pronto, sempre di brevissima durata.

Siamo quindi ben lungi da quei risultati che avevamo ottenuto iniettando le due sostanze, la gomma e il percloruro di ferro insieme combinate, in cui il rapido ed energico aumento persisteva invariato anche a distanza di 24 ore, dopo il qual tempo anzi noi lo vedemmo raggiungere la sua più alta espressione. Nè ci si dica che la esperienza sul percloruro di ferro iniettato sotto cute è in opposizione coi risultati avuti quando demmo lo stesso farmaco per bocca, in cui i risultati furono i piùincoraggianti, giacchè in quel caso la quantità somministrata fu di 40 gocce ed in questo, fu, come dicemmo, iniettata una quantità minima, la stessa che entrò in combinazione nel centimetro cubo di gelatina (gomma e percloruro di ferro) iniettato con promettente efficacia Efficacia che queste ultime esperienze ci permettono di dire dovuta a proprietà che il nuovo composto acquista, o per meglio dire che vengono in lui ad esaltarsi, riscontrandosi in grado infinitamente minore nelle stesse dosi dei suoi componenti. Nè a nostro avviso può nemmeno pensarsi al fatto della somma di due deboli energie coagulatrici, giacchè è troppo lieve l'aumento di coagulazione che ciascuna d'essa induce separatamente per pensare che, somman-

dosi insieme coll'altra, possa produrre quegli ottimi risultati da noi avuti usando le due sostanze insieme combinate.

Volendo brevemente riassumere quanto le nostre ricerche ci permettono di dire sull'efficacia coagulatrice del sangue dei farmaci da noi studiati, possiamo venire alle seguenti

CONCLUSIONI.

I. La gelatina non sottoposta ad alcun processo di sterilizzazione ha il potere di aumentare molto notevolmente la coagulazione del sangue, sia diminuendo il tempo minimo in cui questa si effettua, sia accelerandone la estensione.

II. Una soluzione di gelatina sterilizzata in autoclave a 130°-135° per mezz'ora perde completamente il potere di accelerare il processo di coagulazione del sangue.

III. Somministrando per via gastrica gelatina affatto sterilizzata, o non si induce alcun cambiamento nel potere coagulante del sangue, o questo è così lieve da non poter essere utilizzato quando occorra un'azione pronta ed energica del rimedio.

IV. Praticando clisteri di soluzione al 10 % di gelatina, sterilizzata a 100° per mezz'ora, in quantità di 30 cmc. in due volte, la coagulazione non presenta alcun cambiamento. Quindi i clisteri di gelatina, come attualmente si praticano, sono del tutto inattivi sulla coagulazione del sangue, almeno nelle prime 7-8 ore dopo l'amministrazione.

V. Il cloruro di calcio nelle dosi, in cui comunemente lo si impiega, nelle due esperienze da noi praticate fu inattivo, o solo capace di aumentare lievemente la coagulazione.

VI. Il percloruro di ferro somministrato per via gastrica aumenta molto notevolmente la coagulazione del sangue, meno però della gelatina per via ipodermica. Questa proprietà non è posseduta dal citrato di ferro ammoniacale, anche usato per via sottocutanea.

VII. L'ipecacuana aumenta debolmente la coagulazione ; l'aumento scompare entro 24 ore, e sembra che a questo succeda anzi una diminuzione, che sorpassa la media riscontrata prima della somministrazione del farmaco.

VIII. Formando artificialmente una gelatina coll'unire insieme due soluzioni sterilizzate di gomma arabica e percloruro di ferro, si ottiene un composto, che, usato ipodermicamente, determina un notevole aumento del potere coagulante del sangue : aumento però il quale se è superiore a quello prodotto dagli altri emostatici da noi studiati, è inferiore a quello indotto dalla gelatina non sterilizzata, somministrata per via sottocutanea. L'aumento di coagulazione è inoltre molto persistente riscontrandosi inalterato anche 24 ore dopo l'inie-

zione, mentre per effetto della gelatina l'aumento è meno duraturo giacchè dopo 24 ore presenta una notevole diminuzione.

IX. Usando separatamente la soluzione di gomma e di percloruro di ferro, iniettate nella stessa dose sotto cute, in due cani differenti, si ha lievissimo aumento di coagulazione, aumento inoltre che non è pronto per il percloruro di ferro, che non è duraturo per questo e per la soluzione di gomma arabica.

Quindi, per quanto è lecito dedurre dalle nostre esperienze, per ora non numerose, ma che ci proponiamo di continuare, il più delle volte somministrando per uso interno i comuni emostatici, diamo dei rimedi, o inattivi, o capaci di indurre solo un lievissimo aumento del processo di coagulazione, aumento assolutamente incapace di domare un'emorragia, di combattere una diatesi. È perciò molto opportuna l'opera di coloro che cercano di rimediare alla deficienza di tali sostanze, impiegando sieri di sangue fresco, siero antidifterico, semplice soluzione fisiologica, sieri a mineralizzazione complessa, quando occorrano come emostatici, come terapia in certe diatesi emorragiche, come indispensabili a prevenire emorragie in soggetti emofilici. Noi già costatammo l'efficacia del siero a mineralizzazione complessa di Fleig; accanto a questo ora poniamo il nuovo composto, che risulta dall'unione della gomma col percloruro di ferro in determinate proporzioni, in guisa da risultarne un corpo, che ha la più stretta somiglianza fisica colla gelatina comune: simile adunque nelle proprietà fisiche e nelle proprietà terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA.

P. Ciuffini. Policlinico, Sezione medica, n. 1-2, 1908.
Dastre e Floresco. Archives de Physiologie normale et pathologique, 1896.
L. Moll. Wiener klinische Wochenschrift, 1903.
Gley. Semaine Médicale, aprile 1903.
Hermann Kaposi. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Jena, 1904.
D. Falcioni. Annali d'igiene sperimentale, 1904.
G. Landmann. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Jena, 1905.
G. Faelli. Corriere Sanitario, 1907.
H. Pribram. Prager medizinische Wochenschrift, 1903.
Tickel. The Lancet, 1903.
Mohr. Nürnberger medizinische Gesellschaft und Poliklinik Sitzung, 1903.
Zuppinger. Wiener klinische Wochenschrift, 1903.
Baginsky. Archiv. für Kinderheilkunde, 36 Bd., 1903.
Heyn e Schubert. Semaine Médicale, 1907.
Pensuti. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1900.
Teresi. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1900.
Geraldini. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1902, Policlinico, 1906.
U. Rolandi. Il Policlinico, anno IX, fasc. 49.
Rolshoven. Muenchener medizinische Wochenschrift, 1906.
Micheli. Il Policlinico, 1906.
Heddaeus. Muenchener medizinische Wochenschrift, febbraio 1908.

ALMERINI. Semaine Médicale, settembre 1907.
COLLA, citato da Almerini.
HOLTSCHMIDT, citato da Micheli.
LOMBARD e LANCERAUX, citati da Geraldini, Policlinico, 1906.
WATKING. N. Y. med. Journ., 15, 1892.
SAUNDBY. Birming. med. Rev., 182, 1893.
SOULIER. Trattato di Terapeutica e Farmacologia, vol. I.
PRAVAZ, l. c.
DESGRANGES, l. c.
ROSSBACH, l. c.
BUFALINI. Trattato di Farmacologia.
CANTANI. Manuale di Farmacologia Clinica, vol. I.
GIANELLA. *De admirabili radicis Ipecacuanhae virtute*, Padova, 1754.
MALACRIDA. *Manuale di materia medica*, 1896.
FLEIG. Comptes-rendus Hebd. de la Société de biologie, n. 24, 1907.

II.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
diretta dal prof. PIO COLOMBINI

La sierodiagnosi di Wassermann nella lepra

per il dott. ALBERTO SERRA, aiuto e libero docente.

Un primo dubbio sulla specificità della sierodiagnosi del Wassermann, nella sifilide sorse allora che fu veduto potersi sostituire l'estratto acquoso di organi sifilitici con l'estratto acquoso od alcoolico di organi diversi umani ed animali tanto normali che patologici, con la soluzione di lecitina e così via.

L'aver potuto poi ottenere risultati positivi col classico metodo del Wassermann in diverse manifestazioni morbose non sifilitiche, l'avere osservato che i lavori, dei quali ben presto si è arricchita la letteratura dell'argomento, non tutti erano entusiasti della specificità della reazione, valsero a scuotere la fiducia nell'assoluta certezza del metodo diagnostico che prima aveasi.

È ben vero, che di fronte a quelli che sostengono la specificità assoluta della siero-diagnosi le osservazioni contrarie sono assai scarse, ma pur tuttavia di già si contano diversi autori che in modo più o meno assoluto negano tale specificità.

Tralasciando di dare un gran peso ai risultati positivi ottenuti con la sierodiagnosi del Wassermann nelle affezioni da tripanosomi, nelle quali gli agenti infettivi pare appartengano allo stesso gruppo di quello della sifilide, reazioni positive perfettamente analoghe a quelle della sifilide e col metodo classico della sierodiagnosi del Wassermann si ottennero nella tubercolosi, arteriosclerosi, sclerosi multipla del sistema nervoso. cirrosi epatica, diabete, tumori maligni, carcinoma, pneumonite, epilessia idiopatica, scarlattina, malaria.

A queste osservazioni portate contro la specificità della sierodiagnosi del Wassermann per la sifilide vanno aggiunte quelle ottenute da diversi autori nella lepra.

Essendomi già da tempo accinto allo studio di questo importante argomento, ho voluto anche estendere le mie ricerche, giacchè me se ne offriva l'opportunità, ai leprosi degenti in Clinica e ad altri che si trovano sparsi nei diversi paesi della Sardegna. È il risultato di queste indagini che oggi mi propongo di render noto.

Le ricerche sulla lepra sono state fin'oggi praticate dall'Eitner (1), Wechselmann e Meier (2), Grancher, Abrami, Elias, Neubauer, Porges e Salomon (3), J'ochmann e Töpfer (4), ecc., il maggior numero di casi venne studiato da Slatinéanu e Danielopolu (5), i quali su 26 casi di lepra, ebbero a constatare una reazione fortemente positiva in 20, discreta in 4 e debole in 2 casi.

Jundell, Almkwist e Sandmann (6) hanno praticato su 26 casi di lepra la reazione di Wassermann con diversi estratti alcoolici. In 16 casi hanno avuto reazione negativa, in 2 casi reazione incerta, in 4 casi reazione tipica e completa ed in 4 casi reazione parziale. G. Meier (7) ottenne frequentemente risultato positivo, ma solo nella forma tuberosa. C. Bruck ed E. Gessner fecero delle ricerche su 10 casi, di questi in 7 di lepra tubercolare ebbero reazione positiva in 5 e negativa in 2, in 3 di lepra anestetica ebbero in tutti reazione negativa.

Io esperimentai la reazione di Wassermann su 17 casi di lepra, dei quali 8 di lepra mista, 6 di lepra tubercolare, 3 di lepra nervosa.

Nelle mie esperienze seguii la tecnica più rigorosa consigliata da Wassermann e dai suoi collaboratori.

Riporto qui il metodo perchè non possa presupporsi un errore di tecnica.

Per eseguire con ogni esattezza la prova del Wassermann ho anzitutto adoperato come antigene l'estratto del fegato sifilitico e l'estratto di cuore di cavia ottenuti secondo la ben nota tecnica.

In secondo luogo mi son procurato una serie di altri antigeni rappresentati dai noduli leprosi che ho triturato finamente dopo averli ben tagliuzzati con bisturi sterilizzato. Tali noduli li ho mescolati con soluzione di cloruro di sodio 9 $^{0}/_{00}$ coll'aggiunta di 0.5 % d'acido fenico, nella proporzione di una parte di materiale per quattro parti di soluzione. Il tutto ho fatto agitare per 24 ore, ho centrifugato, ed il liquido limpido che ho ottenuto l'ho conservato al ghiaccio servendomene come antigene.

Oltre l'antigene preparato coi noduli leprosi ho adoperato anche l'antigene ottenuto dalla triturazione di sifilomi non ulcerati e da papule umide dei genitali. Ho adoperato anche un antigene fatto con organi normali: fegato e milza normale di cavia. Adoperai in ultimo l'antigene colla lecitina che preparai sciogliendo 0.3 gm.

---

(1) EITNER. Wien. Klin. Woch. n. 20, 1908.
(2) WECHSELMANN und MEIER. Deut. Med. Woch., n. 31, 1908.
(3) ELIAS, NEUBAUER, PORGES, SALOMON. Wien. Klin. Woch., n, 23, 1908.
(4) J'OCHMANN und TÖPFER. Munch. med. Woch., n. 32, 1908.
(5) SLATINÉANU DANIELOPOLU. C. R. Soc. Biologie, 1908, 17 ottobre.
(6) JUNDELL, ALMKWIST, SANDMANN Centralblatt. f. inn. Med., n. 48, 1908.
(7) MEIER. Wien. Kl. Woch., n. 51, 1908.

di questa sostanza in 50 cmc. di alcool assoluto ed a questa soluzione aggiungendo 50 cmc. di soluzione fisiologica di sale, agitando e filtrando fino ad ottenere un filtrato limpido.

Ho voluto provare anche l'estratto alcoolico, e secondo il metodo di Levaditi e Yamanouchi ho aggiunto cinque parti di alcool assoluto all'estratto acquoso preparato nel modo indicato. Dopo qualche ora che ho tenuto la boccetta alla temperatura dell'ambiente, ho centrifugato, ho raccolto il liquido chiaro alcoolico e l'ho lasciato evaporare alla temperatura di 50°. Il residuo l'ho ripreso colla soluzione isotonica di cloruro di sodio.

Mi son fatto anche un estratto alcoolico secondo il metodo di Porges e Meier. Ho preso il materiale, l'ho tagliuzzato e messo in alcool assoluto (5 volte il peso del materiale) ove l'ho lasciato per 24 ore, ho filtrato ed il liquido filtrato ho fatto evaporare a 40°. Il residuo l'ho ripreso con una soluzione di cloruro di sodio isotonica coll'aggiunta di 0.5 d'acido fenico per cento.

Per preparare l'ambocettore emolitico ho preso del sangue di montone asetticamente dalla vena giugulare, l'ho defibrinato in un'erlemeyer contenente delle perline di vetro sterilizzato e l'ho centrifugato. Ho lavato per tre volte i globuli rossi con della soluzione isotonica 0.90 % di cloruro di sodio e li ho sospesi in un volume, uguale a quello del sangue, di soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Una tale soluzione l'ho inoculata sotto la cute e nel peritoneo di un coniglio nella quantità di 5 cmc. il primo giorno, dopo 8 giorni ho ripetuto l'iniezione, sempre con materiale fresco nella quantità di 10 cmc., e dopo 8 giorni ho fatto una terza iniezione di 15 cmc. Dopo l'ultima iniezione ho salassato l'animale alla carotide e raccolto asetticamente il siero, che ho tenuto per una mezz'ora a 56°, conservandolo in piccoli tubi chiusi alla lampada.

Ho adoperato come complemento il siero fresco di cavia, che giornalmente mi procuravo salassando alla carotide una cavia e che ottenevo in seguito a separazione del coagulo e dopo un certo tempo in ghiaccio oppure centrifugando il sangue.

Per prepararmi il siero da esaminare ho preso sempre il sangue direttamente dalla vena a mezzo di una siringa di vetro sterilizzata da 10 cmc. Ho fatto coagulare ed ho raccolto il siero chiaro formatosi per mezz'ora alla temperatura di 52°.

È noto come vari autori abbiano fermato l'ettenzione sull'inattività completa del siero d'uomo alla temperatura di 56°. Per mettermi nelle migliori condizioni di esperimento ho perciò evitato di portare il siero a questa temperatura, e mi sono limitato a tenerlo a 52° per mezz'ora.

L'emulsione di sangue di montone l'ho preparata sospendendo del sangue di montone, defibrinato, in soluzione di cloruro di sodio al 9 °/₀₀ nella proporzione di 5 cmc. di sangue per 100 cmc. di soluzione.

Naturalmente il sangue di montone defibrinato veniva centrifugato, decantato per toglierne il siero e quindi l'emazie lavate per tre volte in cloruro sodico al 0.90 %.

Una volta preparatomi tutto il materiale prima di procedere all'esperienza

sierodiagnostica ho costantemente ricercato l'unità emolitica dell'ambocettore. In una serie di tubi da siero diagnosi ho aggiunto in quantità via via crescenti a 0.1 di complemento di cavia l'ambocettore emolitico da 0.001 a 0.1 servendomi per lo scopo di diluizioni di complemento uno su due e di diluizioni d'ambocettore uno su cento sempre in cloruro di sodio al 0.90 %. Quindi portavo tutto allo stesso volume con cloruro di sodio ed aggiungevo un cmc. d'emulsione d'emazie al 5 % in cloruro sodico al 0.90 %. Messi i tubi nel termostato a 38° per la durata di un'ora leggevo i risultati badando a qual grado di diluizione dell'ambocettore ottenevo l'emolisi completa. Vista la dose minima completamente emolizzante mi servivo per le mie esperienze di una dose almeno due volte superiore a questa.

Per eseguire accuratamente l'esperienza provai anzitutto, se il siero da esaminare, l'antigene, la soluzione di cloruro di sodio esercitassero di per se stesse azione emolitica versandone in un 1° gruppo di tubi da siero diagnosi quantità di ½ cmc. e poi, dopo l'aggiunta di 1 cmc. d'emazie semplicemente lavate, ponendoli in termostato e ricavandone i risultati trascorsa non meno di un'ora.

In 2° luogo in un'altra serie di tubi cercai d'assicurarmi se l'antigene, il siero umano e l'ambocettore di per se stessi assorbissero il complemento. Perciò partii da quantità d'antigene da 0.01 a 0.5 e di siero umano da 0.01 a 0.03 e d'ambocettore la quantità rispondente a 2 volte e mezzo dell'unità emolitica. Portai tutto allo stesso volume di ½ cmc. di cloruro sodico quindi versai 0.10 di complemento, lasciai tutto nella stufa per un'ora poi aggiunsi un cmc. di emazie sensibilizzate in tutti i tubi salvo che in quello contenente l'ambocettore emolitico. Collocai tutto nella stufa per altre due ore e presi nota dei risultati. Ebbi così la certezza che la soluzione di cloruro sodico, l'antigene ed il siero umano di per sè stessi non avevano azione emolitica e che qualunque fosse l'antigene adoperato 0.3 del medesimo non assorbivano complemento, che del pari ugualmente si comportava il siero umano fino alla quantità di 0.2 inclusa, ed infine che le mescolanze di 0.1 di complemento con 2 volte e ½ l'unità emolitica (questa essendo rappresentata da cmc. 0.001 di siero di coniglio trattato per 1 cmc. d'emazie di montone sospese in cloruro sodico, la dose adoperata fu di 0.025).

Assodati questi dati, procedetti quindi all'esperienza definitiva mescolando 0.2 d'antigene con 0.1 di complemento e con quantità variabili di siero umano da 0.05 a 0.2. Dopo avere agitato lasciai il tutto in termostato per un'ora, quindi aggiunsi un cmc. d'emazie sensibilizzate con 0.025 di ambocettore. Tornai a disporre i tubi a 38° dopo averli agitati per 2 ore, li collocai quindi nel refrigerante a bassa temperatura ma non a 0° e dopo alcune ore presi nota dei risultati.

Riferisco i risultati ottenuti nella seguente tabella.

N. B. Per brevità nella tabella indico col nome d'antigene leproso, antigene sifilitico, antigene organo normale, antigene lecitina rispettivamente gli estratti di noduli leprosi, gli estratti di papule e sifilomi, gli estratti di fegato e milza di cavia sana, la sospensione di lecitina riferita nel contesto del lavoro.

L'indicazione invece di estratto di fegato sifilitico, estratto di cuore di cavia risponde perfettamente agli antigeni che s'adoperano per la prova di Wassermann.

Numero d'ordine	Generalità	Diagnosi	Siero diagnosi					
			Antigene leproso	Antigene sifilitico	Antigene organi normali	Antigene lecitina	Antigene fegato sifilitico	Antigene cuore cavia
1	P... F..., d'anni 40, coniugato, proprietario - Cagliari	Lepra mista (prevalenza della forma nervosa)	+ +	+ +	+	+	+ +	+
2	M... S..., di anni 39, nubile, domestica - Nurachi	Id.	+ +	+	+	+	+	+
3	B... V..., di anni 40, celibe facchino - Oristano	Lepra mista	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +
4	F... M..., di anni 20, nubile, casalinga - Terralba	Lepra tubercolare	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
5	D... F..., di anni 21, celibe, marinaio - Carloforte	Id.	+ +	+ +	+	+	+ +	+ +
6	M... G..., di anni 31, coniugato, proprietario, Cabras	Lepra mista (prevalenza della forma tubercolare)	+ +	+	+	+	+	+
7	P... S..., di anni 28, celibe, commerciante - Sardara	Lepra tubercolare	+ +	+ +	+ +	—	+ +	+ +
8	D... G..., di anni 52, vedovo, pescatore, Terralba	Lepra mista	+ +	+	+	+	+ +	+
9	M... P..., di anni 39, coniugata, casalinga - Terralba	Id.	+ +	+ +	+	—	+ +	+
10	F... M... T..., di anni 55, coniugata, casalinga - Oristano	Lepra tubercolare	+ +	+	+	+	+	+
11	F... F..., di anni 45, nubile, casalinga, Oristano	Lepra nervosa	—	—	—	—	—	—
12	F... L... di anni 38, coniugato, minatore, Terralba	Lepra mista	+	+	—	—	+	—
13	P... B..., di anni 31, celibe, bracciante - Terralba	Lepra nervosa	+	—	—	—	—	—
14	M... E..., di anni 10, nubile, casalinga, - Oristano	Lepra tubercolare	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +
15	F... G..., di anni 65, coniugato, pastore - Nuraxinieddu	Lepra mista	+ +	+	+	+	+	+
16	S... F..., di anni 27, celibe, operaio - Terralba	Lepra tubercolare	+ +	+	+	+	+	+
17	C... M..., di anni 49, vedova, contadina - Oristano	Lepra nervosa	—	—	—	—	—	—

Il segno ++ indica che l'emolisi non è avvenuta, cioè che la prova è riuscita completamente positiva. Il segno + che in tutti i tubi si è verificata un'emolisi parziale. Il segno — che l'emolisi è stata completa e quindi la prova è riuscita negativa.

Benchè le prove siano state eseguite in triplo per ogni esperienza avendo adoperato 0.05 di siero d'uomo e 0.1 e 0.2 non ho creduto di notare nella tabella i risultati relativi a ciascuna delle tre prove inquantochè non mi occorse di notare differenze in rapporto alla quantità di siero adoperato.

***

Riassumendo la siero-diagnosi di Wassermann riuscì positiva coll'antigene leproso in tutti i casi di lepra tubercolare, ugualmente si comportarono 7 casi di lepra mista, in uno solo s'ebbe emolisi parziale la quale non toglie positività alla prova, ugualmente si comportò un caso di lepra nervosa, negli altri due casi invece la prova riuscì completamente negativa. Coll'antigene sifilitico s'ebbe reazione positiva in quattro casi di lepra tubercolare, in altri due emolisi parziale, in cinque casi di lepra mista s'ebbe emolisi parziale, negli altri tre la prova riuscì del tutto positiva, nei tre casi di lepra nervosa fu completamente negativa. Coll'antigene normale s'ebbe reazione positiva in tre casi di lepra tubercolare ed in uno di lepra mista, reazione negativa in tre di lepra nervosa ed uno di lepra mista, in tutti gli altri casi tanto di lepra mista che tubercolare l'emolisi fu parziale. Coll'antigene lecitina s'ebbe reazione positiva in un solo caso di lepra tubercolare, emolisi parziale in quattro di lepra tubercolare ed in sei mista. Riuscì invece negativa in un caso di lepra tubercolare, in due di lepra mista ed in tre di lepra nervosa.

Sull'attendibilità dei risultati ottenuti non vi può essere dubbio di sorta se si considera che il siero leproso che ha determinato alla dose di 0.1 cmc. un'inibizione completa dell'emolisi fu sottoposto alla prova di Wassermann contemporaneamente ad altri sieri.

Le prove eseguite con questi sieri in sostituzione del siero di lepra in presenza degli stessi antigeni adoperati nelle stesse dosi condussero costantemente alla prova negativa.

La tabella precedente dimostra però che nella prova del Wassermann non è indifferente ls sostituzione di un antigene coll'altro.

Tra i diversi antigeni indubbiamente quello che dà i migliori risultati è l'antigene leproso giacchè con esso la prova è riuscita costantemente positiva nella lepra tubercolare e nella lepra mista e soltanto nella lepra nervosa, in un caso dei due esaminati ha dato risultato negativo.

L'antigene sifilitico rappresentato da estratto di sifilomi e di papule pur prestandosi bene non ha gli stessi vantaggi di quello di noduli leprosi poichè anche quando si hanno risultati positivi sia nella lepra mista che nella tubercolare la prova non riesce con quella completezza che si ha coll'antigene leproso; potendo avere, e più nella lepra mista che nella tubercolare, un'emolisi parziale nei tubi, la quale pur permettendo di dichiarare la prova positiva non si ha che eccezionalmente e solo nella lepra mista coll'antigene leproso. Si aggiunga a ciò che in tutti

e due i casi di lepra nervosa la prova è riuscita negativa e cioè anche in quello in cui riuscì positiva coll'antigene leproso.

Lo stesso inconveniente e in grado anche maggiore si ha usando come antigene estratto di fegato e milza di cavia normale; l'emolisi parziale si verifica in maggior numero di casi sia nella lepra mista che nella tubercolare. Si aggiunga a ciò che nella lepra mista oltrechè nella lepra nervosa la siero diagnosi può riuscire negativa,

Quanto all'antigene lecitina a me pare sia assolutamente da scartarsi poichè non solo con esso eccezionalmente non si ha emolisi parziale ma vi sono dei casi, sia di lepra nervosa che di lepra mista e tubercolare, nei quali la prova che era riuscita positiva non solo coll'antigene leproso ma anche coll'antigene sifilitico e persino coll'antigene normale, riesce negativa.

I resultati ottenuti usando come antigene l'estratto di fegato sifilitico e l'estratto di sifilomi iniziali e di papule sifilitiche ci dimostrano che la differenza fra l'antigene fegato sifilitico e quello estratto sifilomi è ben piccola. Tanto è ciò vero che nella lepra tubercolare s'ebbero quattro casi di reazione positiva ed in due casi l'emolisi fù parziale tanto con un antigene che coll'altro.

Nella lepra mista invece mentre coll'antigene sifilitico (estratto sifilomi e papule) la prova riuscì del tutto positiva in tre casi ed in cinque s'ebbe emolisi parziale, coll'antigene fegato sifilitico la reazione fu schiettamente positiva in quattro casi e l'emolisi parziale s'ebbe negli altri quattro.

Nella lepra nervosa la reazione fu negativa tanto con un antigene che coll'altro.

Usando l'antigene org. normale (fegato e milza di cavia sana) e l'antigene cuore di cavia la differenza fu anche minima. Nella lepra tubercolare mentre coll'antigene normale s'ebbe in tre casi emolisi parziale ed in tre casi totale, coll'antigene cuore di cavia s'ebbe l'emolisi parziale in soli due casi ed in quattro la prova fu schiettamente positiva.

L'antigene cuore di cavia s'è quindi comportato nella lepra tubercolare meglio dell'antigene normale ed allo stesso modo dell'antigene sifilitico. Nella lepra mista e nella lepra nervosa l'antigene cuore di cavia e l'antigene normale si comportarono alla stessa guisa.

Contemporaneamente nei primi sei casi (4 di lepra mista e 2 di lepra tubercolare) ho provato la sierodiagnosi oltrechè col metodo di Wassermann anche con quello del *Noguchi* che già dal marzo u. s. adopero in clinica in tutti i casi di sifilide che si presentano, sulle quali indagini riferirò in una prossima nota. Non riporto qui per esteso i risultati perchè di poco essi variano da quelli ottenuti col classico metodo di Wassermann: ebbi solo un'emolisi completa in un caso di lepra mista ove col metodo di Wassermann avevo ottenuto un'emolisi parziale. Le altre prove non variarono punto coi due metodi. Anche col metodo di Noguchi non é indifferente la sostituzione di un antigene coll'altro. Coll'antigene lecitina la prova col metodo Noguchi riuscì negativa in due casi di lepra mista nei quali col metodo di Wassermann si era avuta emolisi parziale e con lo stesso metodo Noguchi, ma coll'antigene estratto d'organo, s'era avuta reazione schiettamente positiva. Gli altri casi si comportarono alla stessa guisa tanto adoprando un'antigene che l'altro.

Dati questi risultati è importante precisare se realmente nella prova da me

eseguita si sia trattato di una fissazione del complemento da parte dell'antigene e non piuttosto di qualche altro fatto conducente allo stesso risultato della mancata emolisi dovuto ad un assorbimento non specifico del complemento.

A tal uopo pertanto io posso riferire il seguente esperimento: ho decantato il liquido soprastante ai tubetti in cui l'emolisi era totalmente inibita aggiungendo ai globuli rossi indisciolti, previa lavatura ripetuta dei medesimi con soluzione fisiologica, una piccola dose di 0.1 di complemento. Orbene nei quattro casi che feci tale esperienza ottenni l'emolisi dopo 35-50 minuti che avevo tenuto i tubi nel termostato a 38°

Non havvi quindi dubbio secondo me che il complemento era stato fissato dall'antigene in presenza del siero leproso nelle prove da me fatte: i controlli eseguiti per vedere se il complemento potesse essere assorbito dal solo antigene, dal solo siero umano dimostrando chiaramente di per se stesssi che queste sostanze non erano capaci di assorbirlo.

***

A parte intanto l'interpretazione dell'esito della prova del Wassermann, le ricerche da me eseguite conducono a ritenere che la prova del Wassermann riesce positiva costantemente, salvo che in alcuni casi di lepra nervosa, di fronte all'antigene rappresentato da estratto di lepromi, e che, pur mantenendosi nelle sue linee generali la positività della prova di fronte agli antigeni che si adoperano per la prova di Wassermann, tuttavia sfuggono alla prova stessa i casi di lepra nervosa ed alcuni casi delle altre forme di lepra mista e tubercolare non portano ad una completa inibizione dell'emolisi come si ha di fronte all'antigene leproso.

Il che porta alla conclusione che per detta prova l'antigene naturale è rappresentato dall'estratto di leproma, pur potendo questo esser sostituito, nei casi di lepra tubercolare e mista, da altri antigeni quali sono quelli che si adoperano per la tipica prova di Wassermann.

Certo una tale conclusione non è molto favorevole alla specificità della prova nei casi di lepra, come trasportandoci nel campo della sifilide essa contribuisce a toglierle quella specificità che molti ancora le attribuiscono per la diagnosi della sifilide dal momento che il siero dei leprosi si può comportare nello stesso modo del siero dei sifilitici rispetto all'antigene estratto di fegato sifilitico e cuore di cavia.

A ogni modo mi pare che dalle mie esperienze risulti chiaro che il siero dei leprosi ha maggiore affinità coll'estratto dei rispettivi lepromi che non rispetto ad altri estratti, il che parla per lo meno per una specificità relativa della prova stessa.

Un'ultima deduzione che si potrebbe ritrarre dalle surriferite esperienze, limitatamente ai casi osservati, è la seguente: la completezza della prova varia a seconda della maggiore o minore floridezza della malattia. Infatti abbiamo potuto ottenere una prova schiettamente positiva, indipendentemente dall'antigene adoperato nella osservazione 4ª ove la malattia è recentissima e florida e quindi mano mano meno intensa nell'osservazione 3ª, 5ª, 14ª. Abbiamo ottenuto un'emolisi parziale,

specialmente cogli altri antigeni, ed in un caso col leproso (osservazione 13ª) nei casi ove la malattia cominciava ad attenuarsi e la forma nervosa prevaleva sulla tubercolare ed infine una reazione assolutamente negativa in quei casi di lepra nervosa nei quali la malattia datava da 26 e 30 anni (osservazione 17ª e 11ª). Fa eccezione un solo caso di lepra nervosa (il 13°) il quale ha presentato un'emolisi parziale coll'antigene leproso ma questo trova la sua spiegazione nel fatto che in questo infermo la lepra data da soli 12 anni ed in una chiazza ho potuto riscontrare ancora la presenza del bacillo di Hansen, come avrò occasione di riferire altrove.

Cagliari, 1 agosto 1909.

Nota della Redazione. — Il lavoro pervenne in Redazione il 16 di agosto e non è stato pubblicato fino ad oggi per precedenti impegni.

III.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Bignami

La fisiopatologia della reazione congiuntivale alla tubercolina. Deduzioni sul suo valore diagnostico e prognostico

per il dott. NICOLA PENDE, docente di patologia speciale medica nella R. Università di Roma, prosettore negli Ospedali di Roma.

Fin dalla comparsa delle prime comunicazioni di Wolff-Eisner (1) e di Calmette (2) (giugno 1907) sull'oftalmoreazione alla tubercolina, nei tubercolosi, io mi convinsi che delle deduzioni sul valore clinico di questo nuovo metodo di indagine non si sarebbero mai potute formulare con sicurezza, fino a quando non si fosse penetrati bene addentro nel meccanismo del fenomeno. L'ignoranza in cui si era, riguardo al meccanismo medesimo, giustificava, secondo il mio modo di vedere, le conclusioni opposte a cui giungevano i primi lavori di controllo sulla scoperta di Wolff-Eisner e Calmette, dei quali lavori alcuni, fondandosi sull'esito

(*) Secondo la relazione di von Ruck (3) al Congresso internazionale della tubercolosi tenuto a Washington l'anno scorso, la reazione congiuntivale è positiva nel 79.20 % di tubercolosi, nel 57.80 % di sospetti, nel 13.73 % di non tubercolosi; mentre l'iniezione sottocutanea di tubercolina dà risultato positivo nell'89 % di tubercolosi, nel 63.34 % di sospetti, nel 51.30 % di non tubercolosi, e la reazione cutanea di von Pirket dà reazione positiva nell'85.29 % di tubercolosi, nel 68.48 % di sospetti, nel 31.62 % di non tubercolosi. Teniamo a rilevare che l'oftalmoreazione è quella che dà il minor numero di reazioni positive in soggetti non tubercolosi.

spesso negativo della reazione, in tubercolosi accertati, negavano ad essa qualsiasi valore diagnostico, mentre altri ne esaltavano l'importanza clinica, trovando la reazione positiva in tutti o in quasi tutti i casi di tubercolosi, non diagnosticabili con altro mezzo. Ancora più disparati erano i pareri degli autori sul valore prognostico della reazione. Oggi ancora esistono in proposito dei fautori convinti e degl'increduli.

Per queste considerazioni, io intrapresi, per consiglio del Bignami, e nel reparto ospitaliero da questi diretto, una serie di ricerche, rivolte non tanto a verificare la presenza o l'assenza della reazione nei tubercolosi (3) (*), quanto a rischiararne l'oscura patogenesi.

La pubblicazione dei risultati di queste ricerche, ha subìto un notevole ritardo, cosicchè alcuni fatti che io credevo avere per il primo osservati, sono stati in questo frattempo riferiti da altri: ciò non pertanto io ho creduto utile comunicare ora le mie osservazioni e le mie idee in proposito, tanto più che da una voluminosa memoria di Wolff-Eisner di recentissima pubblicazione, mi son convinto che non esiste ancora una teoria soddisfacente e completa sul meccanismo della reazione congiuntivale alla tubercolina.

Io ho cominciato col ricercare se potesse dimostrarsi nel sangue dei tubercolosi con oftalmoreazione positiva, una sostanza che mescolata *in vitro* alla tubercolina, in varie proporzioni, fosse capace di conferire a questa delle proprietà flogogene sulla congiuntiva d'individui sani.

Preparata una soluzione di tubercolina (Alttuberculin Hoechst) all'1 % di siero di tubercoloso, reagente, tenuta la soluzione nel termostato per 6 ore a 37°, poi istillatane una goccia nell'occhio d'individui normali, nessuno di questi presentò una reazione positiva.

Da questa prima serie di ricerche pareva potersi concludere che la reazione congiuntivale dei tubercolosi non fosse dovuta alla presenza, nel siero dei medesimi, di una sostanza capace di attivare la tubercolina e di formare con questa un composto ad azione tossica sugli elementi congiuntivali. A risultati identici son venuti Maragliano e Romanelli (4).

Allora modificai la ricerca col praticare, sempre in individui normali, istillazioni congiuntivali ripetute ogni mezz'ora e per parecchie volte di seguito, di siero di tubercoloso reagente, cercando così possibilmente d'impressionare o di sensibilizzare la congiuntiva alla successiva applicazione di tubercolina: ma anche in questi casi l'applicazione di tubercolina sulla congiuntiva così trattata, fatta dopo una mezz'ora o un'ora circa dall'ultima istillazione di siero, ebbe risultato negativo.

Insistendo però in questa ricerca, mi accorsi che se istillavo quotidianamente del siero di tubercoloso reagente nella congiuntiva d'individuo normale, e per molti giorni di seguito, mentre prima di 4-5 giorni un'applicazione di tubercolina sulla congiuntiva così trattata, restava senza effetto, passato un tal termine, in qualche caso, la reazione riusciva positiva, segno questo che si era ottenuta una vera sensibilizzazione della congiuntiva normale alla tubercolina.

Io spiegai questo fenomeno ammettendo che nel siero di tubercoloso reagente adoperato esistesse della tubercolina e che a questa fosse dovuta la sensibilizzazione.

Infatti già fin nei primi lavori sull'oftalmoreazione si era insistito sul curioso fenomeno scoperto da Fritz Levy (5), poi ritrovato da un gran numero di autori Micheli e Quarelli (6), Cohn (7), Aubaret et Magne 8), Klienerberg (9), Dufour (10), ecc. che individui sani i quali non presentano alcun accenno di reazione ad una prima istillazione di tubercolina, presentano, salvo alcune eccezioni (20-25 % dei casi secondo Rosemberg (11) una reazione positiva ed assai intensa, ad una seconda istillazione, ripetuta dopo qualche giorno. Era naturale dunque il pensare che il siero di tubercoloso reagente, da noi applicato sulla congiuntiva normale, avesse agito sensibilizzando la medesima, appunto in virtù della tubercolina in esso contenuta.

Non conosciamo altri che abbiano ripetuto, dopo di noi, questa osservazione, la quale potrebbe servire a dimostrare che nel siero dei tubercolosi esiste della tubercolina, e valendosi della proprietà che questa ha di sensibilizzare la congiuntiva di persone normali, potrebbe servire alla ricerca della tubercolina nei liquidi patologici che la contengono.

Il Cohn, il Wolff-Eisner si servono invece, per questa ricerca, non già della congiuntiva normale, ma di una congiuntiva già sensibilizzata, cioè che ha già presentato la reazione. È appunto con questa proprietà sensibilizzante della tubercolina contenuta nel siero, come pure negli essudati tubercolari, che si può spiegare, secondo il nostro modo di vedere, la recente anafilaxo-diagnosi proposta dal Yamamouki (12) e consistente nell'inoculare ad un coniglio prima il sangue dell'individuo sospetto di tubercolosi (ovvero, come altri AA. hanno successivamente fatto, qualunque altro liquido organico sospetto di natura tubercolare) e dopo 24-48 ore (o, secondo altri AA., dopo 8-12 giorni) della tubercolina, la quale produrrà i fenomeni dell'anafilassi, se nel sangue (o nel liquido patologico) esiste la tubercolina, cioè se l'individuo è tubercoloso. Secondo le recenti ricerche di controllo fatte da Liné et Dreyfus (13) e da Quarelli (14) non sembra che questa sensibilizzazione dell'animale alla tubercolina provocata con una iniezione di liquido di natura tubercolare, avvenga sempre, il che toglie alla prova di Yamamouki ogni valore pratico.

Tornando agli individui normali la cui congiuntiva può sensibilizzarsi con istillazioni ripetute di tubercolina, ci parve di dover approfondire le nostre ricerche su questo fenomeno veramente interessante, il quale poteva fornirci la chiave per la spiegazione dell'oftalmoreazione nei tubercolosi.

Noi abbiamo così, studiando il fenomeno, ritrovato, con altri autori, che la seconda istillazione di tubercolina in un occhio di individuo normale non produce reazione se non dopo un tempo ben determinato dalla prima istillazione. In media può fissarsi ad 8 giorni questo intervallo: prima degli 8 giorni può istillarsi tutti i giorni delld tubercolina, senza ottenere la reazione. Noi non l'abbiamo mai ottenuta prima dei 4-6 giorni, pesò crediamo che debbano esistere, a questo riguardo, delle notevoli differenze individuali, e delle differenze anche secondo la concentrazione della soluzione di tubercolina adoperata.

Più interessante ancora ci sembra il fatto che maggiore è il tempo trascorso dopo la prima istillazione, e più intensa è la reazione: noi l'abbiamo ad esempio

osservata, intensissima, tre mesi dopo la prima istillazione. Non possiamo però precisare fino a qual'epoca duri questa sensibilità acquisita della congiuntiva normale alla tubercolina. Infine non dobbiamo dimenticare un altro particolare da noi pure osservato in questa sensibilizzazione della congiuntiva normale; il fatto cioè che un'iniezione sottocutanea di una piccola quantità di tubercolina, praticata nello stesso individuo dopo un tempo anche abbastanza lungo (2-3 mesi) dall'epoca in cui è stata ottenuta una reazione congiuntivale per sensibilizzazione, è capace di risvegliare questa reazione.

Noi abbiamo pure osservato in un caso, che l'iniezione ipodermica di tubercolina, in una donna che non aveva reagito alcuni giorni prima alla tubercolina applicata sulla congiuntiva e che non era sospetta di tubercolosi, produsse un'accensione della reazione in questa congiuntiva stessa, pur senza dare sintomi di reazione generale.

La stessa osservazione ha fatto pure in un caso il Petit (15), poi anche Blum e Schlippe (16), e Micheli (17). Dunque la congiuntiva sensibilizzata alla tubercolina ha acquistato la proprietà, veramente singolare, di potere attrarre non solo la tubercolina direttamente applicata dall'esterno, ma anche quella iniettata sotto cute. Intanto l'identico fenomeno si verifica nei soggetti tubercolosi, nei quali un'iniezione ipodermica di tubercolina praticata un certo tempo dopo l'oftalmoreazione, spesso riaccende la medesima. L'analogia dei fenomeni che studiavamo in individui normali e perciò in condizioni di osservazione molto meno complesse di quelle che dobbiamo supporre esistere nei tubercolosi, con i fenomeni presentati da questi ultimi, a carico della congiuntiva, era così chiara, che noi potevamo senz'altro immaginare, che le stesse modificazioni da noi prodotte sperimentalmente sopra una congiuntiva normale mediante la semplice applicazione di tubercolina, dovevano preesistere nel tubercoloso reagente alla tubercolina stessa, che cioè in questo la congiuntiva fosse già preparata, già impressionata dal veleno dei bacilli tubercolari esistenti nell'organismo.

Si trattava quindi di spiegare il meccanismo intimo di questa sensibilizzazione artificialmente provocata nella congiuntiva dei sani, e di vedere se la spiegazione stessa fosse adattabile ai fatti osservati sulla congiuntiva dei tubercolosi.

L'ipersensibilità alla tubercolina, acquisita dalla congiuntiva per il fatto di una applicazione antecedente di tubercolina, applicazione che precede la seconda di un tempo ben determinato, richiamava alla mente il fenomeno dell'anafilassi scoperto dal Richet (18), colla differenza non trascurabile che, mentre in questa trattasi di un fenomeno generale che si ottiene con l'introduzione in circolo, ripetuta due volte di seguito, a distanza di un certo tempo, di alcuni speciali veleni (actinocongestine, ecc.), nel caso nostro trattasi di un fenomeno locale, ottenuto per applicazione locale del veleno.

Fatte queste riserve, di cui vedremo in seguito tutto il valore, si potevano trovare molte analogie tra la sensibilizzazione della congiuntiva alla tubercolina in individui sani e il fenomeno di Richet, ristudiato poi da Arthus (19) a proposito dell'anafilassi per iniezione di siero normale di cavallo, consistente in ciò che una prima iniezione del veleno (veleno delle attinie o siero di cavallo, ad es.) in un

animale nuovo non produce alcun effetto tossico, ma se ripetuta una seconda volta, anche in dosi assai più piccole di quelle usate la prima volta, determina fenomeni tossici imponenti, e spesso la morte rapida dell'animale, qualora la seconda iniezione venga fatta non prima di 12 giorni dalla prima.

Anche nella reazione della congiuntiva sana alla tubercolina la prima istillazione resta senza effetto, mentre una seconda istillazione, purchè praticata circa otto giorni dopo, produce un'azione molto intensa.

Si è dunque così creato nella congiuntiva uno stato di *anafilassi locale*, paragonabile all'anafilassi generale del Richet. Tutti gli autori oggi convengono sull'analogia della ipersensibilità della congiuntiva dei tubercolosi alla tubercolina coi fenomeni d'anafilassi (a questo termine molti, fra cui il Wolff-Eisner, preferiscono, pur intendendo esprimere fondamentalmente lo stesso concetto, il termine di *ipersensibilità*, altri, come von Pirquet, quella di *reazioni allergiche*).

In base a questa analogia noi abbiamo in primo luogo cercato se potesse adattarsi all'anafilassi locale tubercolinica della congiuntiva normale, la spiegazione che gli autori dànno oggi del fenomeno di Richet, ad es. dell'anafilassi da siero.

L'ipotesi più accettata è quella di Richet stesso e di Besredka (21), che cioè l'anafilassi sia dovuta alla proprietà che hanno alcuni speciali veleni (ad es. l'albumina del siero di cavallo normale e del siero antidifterico) di determinare nell'animale nuovo in cui si iniettano, la formazione di una sostanza che non è tossica per sè, ma è capace di formare un prodotto tossico quando venga a contatto con lo stesso veleno che le ha dato origine: in altri termini, se, quando questa sostanza si è formata (il che non avviene prima dei 12 giorni in media), si fa una seconda iniezione di siero, si forma il detto composto tossico, e si hanno fenomeni gravi d'intossicazione.

Lo stato d'anafilassi consisterebbe dunque nella presenza, nell'organismo inoculato la prima volta, di questa sostanza toxogena (toxigenina di Richet) o anafilattizzante o sensibilizzante (sensibilisina di Besredka). Iniettando a un animale nuovo il siero dell'animale in questo stato d'anafilassi, si può comunicare lo stesso stato all'animale nuovo, cioè basta per esso una sola iniezione di siero normale, purchè fatta 24 ore dopo l'iniezione del siero anafilattizzante, per produrre l'intossicazione (anafilassia passiva).

Questa esperienza sarebbe una prova dell'esistenza nel siero dell'animale in stato d'anafilassi, della toxigenina o sensibilina.

Besredka è riuscito anche a distruggere col riscaldamento a 100° questa sostanza e a togliere al siero la proprietà anafilattizzante; anché eterizzando l'animale in istato d'anafilassi, questo stato si perde. Se l'animale sopravvive all'intossicazione da anafilassi, esso diventa immune, donde Richet conclude che all'anafilassi segue la profilassi, cioè l'immunità.

Quanto poi alla natura delle sostanze capaci di produrre l'anafilassi e al modo d'intendere il meccanismo per cui l'incontro della sensibilisina col veleno che ne ha determinato la formazione, produce i fenomeni tossici, è importante ricordare come già da qualche anno (1904) il Wolff-Eisner ha sostenuto che ogni albumina eterogenea che non venga introdotta per via intestinale (*parenterale*) determina nell'or-

ganismo la formazione di *lisine*, cioè di sostanze capaci di digerire la stessa albumina, quando questa venga introdotta una seconda volta: allora queste albuminolisine liberano dall'albumina introdotta e che per sè non è tossica, delle sostanze simili ad albumosi e molto tossiche; si verifica allora il fenomeno dell'ipersensibilità o dell'anafilassi, cioè l'organismo reagisce più o meno violentemente a questa seconda inoculazione di albumine eterogenee. Questa albuminolisi avverrebbe con lo stesso processo con cui avviene la batteriolisi: come le batteriolisine dissolvono i batteri microscopici, così le albuminolisine disciolgono particelle protoplasmatiche albuminoidee ultramicroscopiche. Ed allo stesso modo delle albumine eterogenee animali e vegetali, e quindi dell'albumina del siero, si comporterebbero alcune endotossine, come la diplococcica, la streptococcica, quella del tifo, del colera, e l'endotossina del bacillo tubercolare.

Come si vede le lisine del Wolff-Eisner corrispondono alla toxogenina o sensibilisina degli autori francesi: il meccanismo dell'anafilassi consisterebbe in ciò che nell'individuo, il quale per la seconda volta viene a contatto col veleno anafilattizzante, per la preesistenza di queste sostanze dissolventi, si possono formare degli albumosi o peptoni a cui si devono i fenomeni tossici. Che la sostanza tossica originata dall'azione della sensibilisina sul veleno anafilattizzante sia analoga ai peptoni, è stato ammesso oltre che da Wolff-Eisner, dallo stesso Richet, e più recentemente da Biedl e Kraus (22) e da Arthus, i quali credono di aver ritrovato nei fenomeni tossici dell'anafilassi due delle azioni più caratteristiche dell'avvelenamento da peptoni, cioè l'abbassamento enorme della pressione sanguigna per azione paralizzante del peptone sui vasocostrittori e l'incoagulabilità del sangue (l'esistenza di quest'ultimo fatto nell'anafilassi è negata da Richet).

È opportuno rilevare che anche Wolff-Eisner aveva ammesso come proprietà caratteristica delle tossialbumine ed endotossine, compresa la tubercolina, da lui trovate capaci di produrre quella ch'egli chiama l'ipersensibilità, l'azione paralizzante sui vasomotori, la *Vasomotorenkatastrophe*.

Esposta così per sommi capi la dottrina vigente sul fenomeno di Richet, vediamo se è possibile spiegare con la stessa dottrina anche l'anafilassi, o meglio, l'ipersensibilità locale alla tubercolina acquisita da una congiuntiva normale, per il fatto di una precedente applicazione di tubercolina. È chiaro che non possiamo ammettere, in questo caso, che il fenomeno dell'ipersensibilità sia dovuto al fatto che nel siero dell'individuo la cui congiuntiva è venuta per una volta a contatto con la tubercolina, si son formate delle sensibilisine o delle lisine capaci di dar luogo, agendo sulla tubercolina applicata la seconda volta, alla formazione di sostanze irritanti per la congiuntiva stessa. Se pure si volesse ammettere che dagli elementi della congiuntiva, dopo la prima istillazione, fossero stata elaborate e riversate man mano nel siero le lisine o sensibilisine, non si capirebbe come queste restassero *in situ*, senza andare in circolo, in modo da distribuirsi in tutto il sangue: ora data la scarsezza di queste sostanze che presumibilmente potrebbero esser formate dalla sola congiuntiva, non è verosimile che esse potessero trovarsi nel siero circolante nella congiuntiva stessa, in quantità tale da spiegare una così intensa reazione nel momento della seconda istillazione di tubercolina.

D'altra parte nelle nostre ricerche soprariferite, non potemmo dimostrare la presenza nel siero degl'individui tubercolosi reagenti alla tubercolina, di sostanze capaci di dar luogo, mescolate *in vitro* o in vivo, colla tubercolina, e applicate localmente sulla congiuntiva, a un prodotto flogogeno.

Scartata nella spiegazione dell'anafilassi locale della congiuntiva l'ipotesi di una modificazione umorale, non restava che ammettere una modificazione cellulare, indotta negli elementi della congiuntiva dalla prima applicazione di tubercolina, per una speciale proprietà della medesima. Noi abbiamo così formulata l'ipotesi che questa proprietà speciale della tubercolina consistesse in ciò: che essa fosse capace di fissarsi tenacemente agli elementi della congiuntiva normale, pur non potendo agire su questa in maniera manifestamente tossica a causa dello scarso numero di ricettori, capaci di legare il veleno, preesistenti negli elementi congiuntivali dell'individuo normale; che poi a questa fissazione della tubercolina alla congiuntiva tenesse dietro una notevole neoformazione di ricettori: che infine (e qui è il punto essenziale della nostra ipotesi) la tubercolina presentasse questo di speciale nella sua azione, che il distacco dei ricettori neoformati, in seguito al legame avvenuto tra la tubercolina e le cellule, si facesse con grande difficoltà e lentezza, in altri termini che invece di aversi, come in tutte le reazioni immunitarie, più o meno prontamente, dopo l'azione della tossina sulle cellule, il passaggio di un certo numero di ricettori liberi nel siero, o di anticorpi, questi, nel caso della tubercolina, rimanessero dentro le cellule, fissati alle cellule stesse, senza potersene distaccare. Secondo questa ipotesi si deve ammettere (ciò che finora non crediamo sia stato molto preso in considerazione dai seguaci della teoria di Ehrlich) *una diversa capacità e rapidità di distacco* dei ricettori neoformati nelle cellule, secondo le diverse tossine agenti come antigene. Alcune tossine potrebbero (contrariamente a quanto si ammette come concetto fondamentale nella teoria di Ehrlich) produrre un accumulo intracellulare di ricettori, senza passaggio dei medesimi nel siero, almeno per un periodo di tempo indefinito. Che cosa deve avvenire allora quando l'antigene venga, per una seconda volta, in contatto con questi elementi cellulari, nei quali si sono potuti accumulare, per l'azione già qualche tempo prima spiegata dall'antigene stesso, molti ricettori avidi del medesimo? Quello che già da lungo tempo è conosciuto, nelle pratiche d'immunizzazione attiva, sotto il nome di *fenomeno paradosso di Behring*: cioè l'antigene troverà negli elementi cellulari molti punti di attacco, che gli permetteranno di spiegare un'azione tossica intensa anche se l'antigene sarà in piccola dose, poichè è risaputo che l'intensità di azione di un veleno è in ragione del numero di ricettori cellulari capaci di legarlo.

Noi ci spieghiamo così il fenomeno dell'ipersensibilità, creata nella congiuntiva di un individuo normale, da una sola inoculazione di tubercolina; e ci spieghiamo pure perchè questa sensibilizzazione si verifica solo dopo un certo numero di giorni dalla detta inoculazione (4-8 giorni), e perchè l'intensità delle reazione cresca coll'andar del tempo, in rapporto coll'accumularsi sempre maggiore di ricettori o punti d'attacco per la tubercolina, negli elementi congiuntivali.

Ci spieghiamo infine pure il fatto interessante, che la congiuntiva, in istato di anafilassi, diventa capace, per un lungo periodo di tempo, di attrarre la tubercolina

iniettata sotto cute, fenomeno che non potrebbe comprendersi, se la modificazione, indotta nella congiuntiva dalla prima inoculazione, consistesse nella formazione e passaggio dalla congiuntiva stessa nel sangue circolante, di lisine o sensibilisine o d'altri anticorpi liberi, poichè questi, man mano che si formano, devono diffondersi continuamente in tutto il circolo, e non si capisce perchè al momento dell'iniezione ipodermica di tubercolina questa dovesse venire attratta piuttosto nella congiuntiva che in un'altra parte del corpo: senza dire che dopo un certo tempo dall'azione dell'antigene, gli anticorpi liberi formatisi nella congiuntiva devono essersi eliminati, a meno che non si ammetta che la loro produzione continui per un tempo indefinito.

Noi crediamo dunque, che il fenomeno di sensibilizzazione artificiale della congiuntiva d'individui sani alla tubercolina, non possa spiegarsi colla vigente dottrina dell'anafilassi, cioè con una modificazione umorale, colla formazione cioè, nel siero di una sostanza intermedia capace di produrre, dall'unione coll'antigene, per sè stesso inattivo, un prodotto tossico; bensì può spiegarsi con una modificazione cellulare, nel senso dell'ipotesi da noi sopra esposta.

Può ora questa stessa ipotesi applicarsi all'oftalmoreazione dei tubercolosi? Noi crediamo di sì. Il tubercoloso reagente alla tubercolina, applicata sulla congiuntiva, non si differenzia dall'individuo sano, la cui congiuntiva dà una reazione di sensibilizzazione, se non per il fatto che, nel tubercoloso, la congiuntiva è già sensibilizzata, è già preparata dal veleno dei bacilli esistenti nell'organismo, è già in istato di anafilassi, rispetto alla tubercolina che noi introduciamo dall'esterno. Anche nel tubercoloso l'oftalmoreazione si risveglia per una successiva iniezione ipodermica di tubercolina, cioè anche in esso la congiuntiva, che ha reagito, diventa capace di attrarre ia tubercolina dal sangue, in cui essa viene a circolare, introdotta per via sottocutanea. È inoltre interessante il fatto che in certi tubercolosi occorre, per ottenere la reazione, non una sola istillazione, ma due o tre istillazioni ravvicinate, occorre cioè sensibilizzare artificialmente, come nei non tubercolosi, la congiuntiva che trovasi in uno stato di sensibilità scarsa (e vedremo il perchè) rispetto al veleno: su questo fatto anzi taluni AA. (Micheli) han fondato un nuovo metodo di oftalmoreazione a scopo diagnostico.

« La reazione congiuntivale del tubercoloso non è dunque altro che una reazione d'ipersensibilità, la quale è dovuta al fatto che nelle cellule della congiuntiva (come forse in tutti gli altri tessuti del malato) la tubercolina, ha prodotto, per la proprietà speciale da noi sopra supposta, un accumulo di ricettori o anticorpi fissi, *una carica ed un ristagno,* se così possiamo esprimerci, di anticorpi intracellulari, agenti per un lungo periodo di tempo, anzichè come sostanze difensive, come punti di attacco e di richiamo del veleno; di qui l'azione tossica intensa del medesimo, quando venga applicato sulla congiuntiva così preparata da lunga mano a risentirne l'influenza nociva ».

Ma è pure logico pensare che questa modificazione degli elementi cellulari, e questa loro esagerata sensibilità alla tubercolina non possa durare indefinitamente: ad un dato momento due possibilità potranno verificarsi: o gli elementi cellulari, logorati dagli attacchi continui dei veleni tubercolari circolanti diventeranno incapaci di neoformare ricettori fissi, sotto l'azione dei veleni stessi, dimodochè i ricettori,

saturati successivamente da questi veleni, non verranno più sostituiti, e allora le cellule finiranno col divenire insensibili; ovvero, col progredire dell'infezione, cominciano a distaccarsi dalle cellule dei ricettori, a passare nel siero, e ad agire come anticorpi capaci di neutralizzare la tubercolina. Per l'una o per l'altra o per ambedue queste possibilità, avverrà che alcuni tubercolosi più non presenteranno la reazione congiuntivale alla tubercolina, ovvero la presenteranno in un grado lieve, ovvero la presenteranno solo quando la congiuntiva verrà sensibilizzata artificialmente, come si fa negl'individui sani, mediante la tubercolina: in quest'ultimo caso si può pensare che la congiuntiva del tubercoloso non reagente, abbia, come quella di un individuo normale, pochi ricettori capaci di legare la tubercolina, ma che nel tempo stesso essa abbia conservato la capacità di produrre un notevole numero di ricettori, sotto l'influenza dello stimolo esercitato dal veleno che si applica dall'esterno.

Da questo punto di vista dunque il tubercoloso *non reagente* si avvicina all'individuo sano, la cui congiuntiva non è stata mai sensibilizzata dalla tubercolina, come il tubercoloso *reagente* si avvicina a sua volta all'individuo sano sensibilizzato. Così ci spieghiamo l'esito negativo dell'oftalmoreazione in un discreto numero di tubercolosi. È importante notare che questi tubercolosi non reagenti non sono tutti — come prima si era creduto — dei malati cachettici: alcuni presentano uno stato generale discreto, come io stesso ho spesso potuto osservare, e come hanno osservato molti autori.

Ora si può supporre che, mentre in questi tubercolosi non reagenti, ma in condizioni generali buone, la mancata reazione si debba alla presenza in circolo di anticorpi capaci di legare la tubercolina istillata e d'impedire ad essa di fissarsi sugli elementi della congiuntiva; negli altri tubercolosi, non reagenti e cachettici, la mancata reazione si debba, non solo alla presenza di anticorpi liberi, ma anche, e forse prevalentemente, all'assenza di anticorpi o di ricettori fissi nelle cellule, divenute incapaci di sentire l'azione del veleno.

In base a questo concetto è utile dunque distinguere i tubercolosi non reagenti in due categorie:

1° quelli che non reagiscono, perchè la tubercolina applicata sulla congiuntiva viene attratta e legata con più rapidità ed avidità dagli anticorpi liberi nel siero, che da quelli fissi nel protoplasma degli elementi congiuntivali;

2° quelli che non reagiscono, perchè gli elementi stessi, a causa delle profonde modificazioni nutritive determinate dall'infezione, hanno perduto la proprietà di legare la tubercolina, cioè difettano di ricettori capaci di fissare questo veleno. Questi individui possono poi, come quelli della prima categoria, presentare nel siero degli anticorpi liberi, i quali aumenteranno le probabilità dell'esito negativo della applicazione tubercolinica.

Tra queste due categorie estreme può interporsi, come categoria di passaggio:

3° quella degl'individui che non reagiscono ad una prima istillazione, ma ad una seconda, ad una terza, cioè quelli che possono artificialmente sensibilizzarsi di nuovo alla tubercolina, per la ragione che le loro cellule non hanno ancora perduto la proprietà di reagire allo stimolo della tubercolina, secernendo ricettori in numero sufficiente per permettere a questo veleno di agire al momento della seconda inoculazione.

Quest'ultima categoria è quella che si avvicina di più agl'individui normali, come ammette pure il Cohn: tra questi tubercolosi che reagiscono alla seconda o alla terza istillazione e gl'individui normali, che reagiscono pure alla seconda o terza inoculazione, non v'è una differenza, che di grado, nella sensibilità: è opportuno infatti rilevare che, quando si tratta di tubercolosi, secondo lo stesso Cohn, si ha la reazione di sensibilizzazione anche dopo 1-2-3 giorni dalla prima istillazione, mentre nei sani occorrono, come sappiamo, almeno 4, e in media 8 giorni d'intervallo, tra la prima e la seconda istillazione, e secondo le ricerche del Micheli, nei tubercolosi, la reazione di sensibilizzazione si ottiene con soluzioni assai più diluite di tubercolina (1 ‰ per es.).

Questo differente comportamento tra i tubercolosi e i sani è per noi un argomento di valore non disprezzabile contro l'opinione di Wolff-Eisner, sostenuta pure da Mainini (23), Schröder e Kaufmann (24), i quali non ammettono che gl'individui clinicamente sani, e sensibilizzabili, sieno veramente immuni da tubercolosi, ma credono che essi sieno portatori di focolai latenti o inattivi, e che solo gl'individui venuti una volta, quando che sia, in contatto col bacillo di Koch, possano sensibilizzarsi alla tubercolina.

Noi crediamo invece che, tra l'individuo sano e il tubercoloso reagente energicamente, non vi sieno che delle differenze di grado nella sensibilità alla tubercolina.

Secondo quanto sopra abbiamo detto, la reazione congiuntivale non è specifica per il tubercoloso, che nel senso della *quantità maggiore* di catene laterali esistenti nelle sue cellule, e che esistono pure, ma in numero assai più scarso, nel sano. Se noi pensiamo, che per un caso eccezionale, anche in un individuo sano, le cellule abbiano una quantità maggiore di ricettori preformati, capaci di legare la tubercolina, potremo anche comprendere come in tal caso possa, anche un individuo sano, presentare una reazione congiuntivale più o meno intensa.

Questa ipotesi nulla ha di strano, in quanto che, come dice Wolff-Eisner: « *una logica conseguenza della teoria di Ehrlich sembra richiedere che l'organismo, messo in presenza di un antigene, soltanto allora è capace di formare in grande quantità sostanze reattive* (Reaktionstoffe), *quando esso fin da prima possedeva alcune lisine* (*eventualmente, anche solo in forma di ricettori sessili*) ». In altri termini anche nell'individuo sano (come del resto hanno già dimostrato le ricerche sulla presenza di batteriolisine, di emolisine, di agglutinine, ecc., anche nell'individuo normale) possiamo ammettere dei ricettori sessili o fissi alle cellule (delle lisine ammesse da Wolff-Eisner parleremo in seguito) capaci di fissare, se in numero sufficiente (il che deve avvenire però in casi eccezionali) la tubercolina, in modo da subirne l'azione tossica (*).

Analogamente potremo spiegarci anche i fatti di reazione congiuntivale positiva osservati in individui non tubercolosi affetti, da malattie infettive acute, specialmente tifo e reumatismo articolare acuto, o da malattie infettive croniche, come lebbra, actinomicosi, ecc.

(*) E' interessante rilevare che anche riguardo alla malattia da siero nell'uomo, essendo stata talvolta osservata l'insorgenza dei fenomeni tossici anche in individui sottoposti ad una prima iniezione, si è da taluni autori (Romme (25) pensato alla possibile esistenza di una ipersensibilità spontanea.

In questi casi si può pensare ad una analogia d'azione (ammessa dalla maggioranza degli autori, compreso il Wolff-Eisner) tra le tossine di queste infezioni e la tossina tubercolare, cioè si può pensare che gli elementi cellulari della congiuntiva, in questi malati, abbiano subìto, per effetto di quelle tossine, una modificazione analoga a quella che si verifica per effetto della tossina tubercolare; l'accumulo cioè di ricettori intracellulari o di gruppi aptofori, capaci di permettere alla tossina tubercolare di intossicare gli elementi stessi.

Si deve in altri termini ammettere che la reazione alla tubercolina in questi malati sia una reazione di gruppo (*Gruppen-reaktion*), reazione che esprime la comune proprietà di tutto un gruppo di veleni, di determinare, negli elementi cellulari, quell'accumulo di ricettori difficilmente distaccabili dal protoplasma, accumulo che, secondo il nostro concetto, costituisce l'essenza dell'ipersensibilità.

Con questo veniamo ad ammettere che, come non possono considerarsi ricettori specifici per la tubercolina quelli preesistenti in un individuo normale (in forma di ricettori sessili) e che sono capaci di legare la tubercolina applicata per la prima volta sulla congiuntiva in modo da determinare, in un secondo tempo, il fenomeno dell'ipersensibilità, così non possono considerarsi come specifici (nel senso della qualità) quei ricettori che si sono accumulati negli elementi cellulari, per quella speciale proprietà spettante alle tossine del gruppo anzidetto.

L'ipersensibilità alla tubercolina è dunque secondo il nostro concetto, una sensibilità specifica in senso non assoluto, ma relativo, nel senso cioè che la tubercolina più che qualsiasi altro veleno ad azione analoga (tossialbumine eterogenee, tossine del tifo, del coli, ecc.), è capace di stimolare gli elementi cellulari, con cui viene per la prima volta a contatto, alla neoformazione di ricettori difficilmente distaccabili (*).

La nostra ipotesi sul meccanismo intimo della reazione congiuntivale alla tubercolina nei tubercolosi, può spiegare così tutti i fatti clinici osservati, e cioè la presenza della reazione nel maggior numero dei tubercolosi, l'assenza della stessa nel minor numero di questi malati, la possibile, sebbene rara, presenza della reazione anche in malati non tubercolosi, ma sofferenti di altre malattie infettive acute o croniche; infine la presenza eccezionale della reazione anche in individui sani.

Anche alcune modalità semeiologiche della reazione nei tubercolosi, ad es. le reazioni lievi e quelle intense, le reazioni precoci e quelle tardive, e quelle prolungate (*Dauerreaktionen*) si spiegano facilmente, se si pensa alle infinite differenze individuali che devono esistere, come in tutte le reazioni fisiologiche e patologiche, dell'organismo agli stimoli più diversi, anche in questa reazione degli elementi cellulari del tubercoloso al veleno tubercolare, reazione esplicantesi colla produzione di ricettori intracellulari.

(*) Anche per i fenomeni di anafilassia, secondo un recente articolo di Arthus, pare che non occorra per creare lo stato anafilattico, l'iniezione precedente dello stesso siero, agendo ugualmente, sebbene con diversa intensità, anche qualsiasi altro liquido albuminoideo, ad es. latte, gelatina, ovoalbumina, peptoni: cioè qualsiasi proteina sarebbe capace di preparare l'animale all'azione tossica della successiva iniezione di siero. Anche nella anafilassia dunque, che ha tante analogie coll'ipersensibilità tubercolinica, non si tratta di una reazione specifica, in senso qualitativo, a un determinato veleno, creata da una prima iniezione dell'identico veleno, ma di *reazioni di gruppo*, del gruppo delle proteine.

Dipenderà dal numero di questi (variabile nei diversi individui) e dal loro più o meno difficile distacco e passaggio nel siero (dove la loro azione sul veleno tubercolare circolante sarà opposta, per i suoi effetti, a quella da essi esercitata dentro le cellule), dal rapporto in altre parole, tra il potere di attrazione per la tubercolina esistente nelle cellule e quello esistente nel siero, se la reazione sarà più o meno precoce, più o meno intensa, più o meno durevole.

(*Continua*).

IV.

Tossiemìa o tossinfezione (?) in cagnolini allattati da donna sifilitica

Nota clinica-sperimentale, per il dott. L. PIAZZA
di Lentini (Siracusa).

Breve cenno storico. — Una giovane donna di sana costituzione, senza alcuna labe ereditaria, sposava dieci anni addietro, all'età di 25 anni, un vedovo d'anni 32 con sifilide secondaria in atto, e veniva da questi, poco tempo dopo, contagiata. Nei dieci anni di matrimonio già trascorsi ebbe sette gravidanze, e, non essendosi nè lei nè il marito sottoposti mai a cura veramente radicale, s'abortì per ben sei volte di feti settimestri, di cui i primi quattro nacquero morti, il quinto visse appena quattr'ore e il sesto una settimana circa. L'ultima gravidanza, la settima, fu condotta a termine: la donna aveva praticate in questo periodo parecchie iniezioni jodo-mercuriali, che vennero sospese poche settimane prima del parto: s'ebbe un bel maschietto, ma smilzo, gracilino, che non sviluppò mai regolarmente, e su cui non tardarono a manifestarsi le stigmate più caratteristiche della sifilide ereditaria, non ostante si fossero subito fatte generose frizioni d'unguento napolitano. Il latte materno non era scarso, ma il bambino non si nutriva, e si credette opportuno ricorrere al *biberon:* vi fu anzi un periodo che, per vaste erosioni ai capezzoli, la madre non potè più allattare, e, come usano qui, per mantenere la secrezione lattea fecesi succhiare le mammelle da cagnolini appena nati. Avvenne che di cinque cagnolini a tal uopo procuratisi dalla donna solo uno sopravvisse, l'ultimo, forse perchè, a differenza degli altri (che erano stati quasi subito staccati dal seno materno), venne allattato dalla propria madre per circa un mese e poi soltanto per pochi giorni dalla donna infetta. Gli altri quattro morirono tutti in pieno marasma: i primi due dopo otto giorni; il terzo, più robusto, dopo un mese; il quarto dopo ventitrè giorni d'allattamento al seno della donna. Cominciavano subito a dimagrare; seguiva la comparsa, sulla cute del ventre specialmente, e in vicinanza delle mucose visibili, di macchie e di papule umide con erosioni ed esulcerazioni, e poi se ne morivano con fenomeni di corizza e di enterite. Per contrario venne assodato che i gemelli degli stessi cagnolini, quelli, cioè, che rimasero attaccati al seno delle rispettive cagne-madri, sono tutti robusti e sani. L'allevamento del bambino eredo-sifilitico continuò a farsi col *biberon* (latte di capra allungato con acqua bollita), e procedette discretamente fin verso il settimo mese, quando

sopraggiunse anche per lui un'enterite grave, che lo condusse a morte. Di uno dei quattro cagnetti di cui sopra, coll'assistenza del prof. Emilio Di Mattei, io feci a suo tempo l'autopsia nell'Istituto di medicina legale di Catania, diretto dal professore G. G. Perrando, che s'era vivamente interessato al caso.

Reperto necroscopico. — Cagnolino di sesso maschile; manto bianco; razza bastarda; peso grammi 205; età poco meno d'un mese (era morto dopo circa 25 giorni dalla nascita e dopo 23 d'allattamento al seno della donna infetta). Nutrizione generale molto scaduta; assenza d'edemi. Le narici, specie la sinistra, sono occluse da materiale mucoso di colorito biancastro torbido: sui margini di esse la cute è in alcuni punti biancheggiante, in altri più scura, cianotica come per stravasi sanguigni. Gli stessi caratteri riscontransi alle labbra, dove, verso sinistra, tanto sul prolabio superiore quanto sull'inferiore, e in punti quasi combacianti, si notano due piccole ulcerazioni, di cui la superiore ha la grandezza d'un grano di miglio ed è coperta da crosticina siero-ematica non completamente secca e di colorito rosso-scuro, e l'inferiore, un po' più ampia, ha un fondo rilevato coperto d'essudazione umida di colorito bianco-sporco. Esulcerazioni cutanee simili a quest'ultima trovansi all'ombellico, attorno alla punta del pene (dove anzi l'ulcerazione è circondata da una zona umida, spelata, di colorito nerastro, dall'apparenza necrotica e dell'ampiezza d'una moneta d'un centesimo), attorno all'apertura anale e alla radice della coda in quella parte che ricopre l'ano. In corrispondenza delle ascelle, delle pieghe inguinali e su tutto l'àmbito dell'addome, come pure sulle zampe anteriori e posteriori la cute mostrasi parimenti alterata sotto forma di macchie (spelate nei punti normalmente coperte di peli), di colorito roseo come di recente cicatrice, o sotto forma d'esulcerazioni umide, coperte d'essudato grigio-sporco, dell'ampiezza d'un seme di carrubba, di cui talune a base piuttosto dura, pergamenacea. Le alterazioni sopra descritte interessano solamente la cute: il connettivo sottocutaneo è normale quasi da per tutto: un po' infiltrato di siero al lato interno delle coscie, specialmente a sinistra, e quivi ha un colore più pallido: in mezzo ad esso, alle ascelle e agl'inguini le glandole linfatiche sono ingrossate in modo che qualcuna raggiunge il volume d'un seme di limone. I visceri non offrono alcuna particolarità degna di nota. In ogni modo, dopo delicato lavaggio con soluzione fisiologica, si asportano i più sospetti tra i nodi cutanei ulcerati, si raschiano alla base e se ne raccoglie il materiale su vetrini portaoggetti quanto basta per farne preparati a fresco. Così si fa d'un po' di sangue e del muco raccolto nelle narici. Pezzettini di cute, di mucosa (alterate), di glandole linfatiche, di organi interni (fegato, milza, reni) si conservano in una soluzione di formolo per poi procedere all'inclusione in paraffina, ai tagli e all'osservazione micro-batterioscopica, come sarà detto or ora.

Indagini micro-batterioscopiche. — Per queste, a maggior garanzia, mi affidai alla gentile cooperazione del prof. Emilio Di Mattei, che qui sentitamente ringrazio. S'ebbe sopratutto lo scopo: 1° di ricercare la presenza o meno dello spirochete; 2° di dimostrare possibili alterazioni più o meno caratteristiche negli organi interni. Per la ricerca dello spirochete nel materiale raccolto sui vetrini, come fu detto sopra, venne adottato il metodo rapido seguente: fissazione per 30 minuti in alcool assoluto; trattamento successivo col liquido di Rossi (acido fenico liquido cmc. 30,

tannino gm. 40, acqua distillata cmc. 100, fucsina basica gm. 2.50, alcool assoluto cmc. 100) per 10 minuti; indi lavaggio con acqua distillata; asciuttamento del vetrino con carta da filtro; bagno colorante per 15 minuti con violetto di genziana (soluzione alcoolica satura di violetto di genziana cmc. 10, acido fenico liquido cmc. 5, acqua distillata cmc. 100); nuovo lavaggio con acqua distillata; nuovo asciuttamento con carta bibula, ed esame diretto al microscopio senza coprioggetti (Proca e Vasilescu). Per la ricerca dello spirochete e delle fini alterazioni degli organi, di cui s'eran conservati in formolo frammentini di 1-2 mm. di spessore, venne adottato il metodo Levaditi colle seguenti modificazioni del Manouillian: fissazione per 24-48 ore in formolo al 10 %; passaggio in alcool assoluto per 12-16 ore; lavaggio con acqua distillata fino all'affondamento dei frammenti; bagno in soluzione di nitrato d'argento 1 %, con l'aggiunta, al momento dell'uso, di piridina (Cogit) nella proporzione del 10 % dentro flaconi a smeriglio, contenenti una grande quantità di liquido, che si tenevano per 2-3 ore alla temperatura ambiente e per 4-6 ore alla stufa a 50°; lavaggio rapidissimo con soluzione acquosa di piridina al 10 %; trattamento con soluzione al 4 % di acido pirogallico, alla quale aggiungevasi, al momento dell'uso, il 10 % di acetone purificato (56-58°) e il 15 % (del volume totale) di piridina: dopo 3-4 ore di questo bagno, disidratazione con alcool assoluto e quindi i soliti passaggi per l'inclusione in paraffina: fatta così la preparazione dei pezzi, le sezioni venivano colorate con soluzione acquosa 2 % di bleu di toluidina, previe le solite manualità richieste in tali casi. I risultati furono completamente negativi, tanto in riguardo alla presenza dello spirochete, quanto in riguardo alle fini alterazioni organiche: solo le glandole e la cute mostravano le note di una comune iperplasia, intendi le glandole linfatiche e i frammenti cutanei alterati e sottoposti ad esame. Non si fece la siero-reazione di Wassermann.

***

Considerazioni e conclusione. — Anche di fronte alle risultanze negative degli esami batterioscopici, di cui pel momento potrebbe farsi astrazione, ritengo non sia fuor di luogo domandarsi se la morte dei cagnolini avvenne per infezione sifilitica o per intossicazione; tanto più che non essendo possibile, nel caso che ci occupa, una diagnosi diretta, bisogna cautamente procedere per esclusione. Relativamente alla possibilità dell'infezione, noi abbiamo senza dubbio le condizioni più propizie: sta anzitutto il fatto che i cagnolini vennero allattati da donna sicuramente sifiilitica, in periodo infettante, con vaste ragadi ai capezzoli; e, d'altra parte, se si considera che la mucosa boccale, i prolabi e le narici di cagnolini appena nati sono facili a disepitelizzarsi per un'infinita serie di cagioni, e che queste parti venivano ripetutamente in contatto col virus delle ragadi; se si considera un po' all'ingrosso il fatto della trasmissibilità, ormai accertata, della sifilide agli animali, non escluso il cane, la cosa, anzichè come possibile, dovrebbe concepirsi come probabile. Scrive, invero, il De Giaxa che la possibilità di trasmissione della sifilide mediante l'allattamento, benchè non sufficientemente dimostrata, può tuttavia ritenersi quasi come certa, specie se si riflette all'immancabile diffusione dello spirochete nell'organismo: però, dice, il latte non è il solo modo di trasmissione, la

quale s'effettua, forse più di frequente, in seguito a contatto diretto di superfici malate della cute e delle mucose con quelle del lattante, che permettono la penetrazione del germe, penetrazione che in ogni caso sembra subordinata a lesioni cutanee o delle mucose, ancorchè impercettibili. Più recisamente il Balzer afferma che il latte dev'essere sospettato di contagio anche in assenza di altre manifestazioni sifilitiche o di lesioni alle mammelle. Così potrebbesi continuare a spigolar citazioni da quasi tutti i trattatisti moderni di sifilografia o d'igiene fino alla pubblicazione recentissima di Levaditi e Roche; senonchè tale possibilità di trasmissione va intesa sempre nei rapporti tra nutrice e bambino lattante, non nei rapporti tra nutrice e cagnolini, come nel caso nostro. Sappiamo, infatti, che tranne per le scimmie antropomorfe, in cui l'infezione sifilitica può trasmettersi per contagio diretto da innesto cutaneo, negli altri animali l'infezione non avviene se non per innesto del virus dentro la camera anteriore dell'occhio; ciò che anche per i cani hanno costantemente dimostrato le esperienze di Hoffmann, Bruning e Gravagna. Di più la sifilide dà luogo, nell'uomo e nelle scimmie antropomorfe, non solo alla lesione locale primaria, bensì anche alle così dette manifestazioni secondarie che sono il prodotto dell'infezione generalizzata, mentre invece in tutti gli altri animali questa generalizzazione manca o non è fino ad ora dimostrata. Solo in qualche coniglio, fra i tanti sacrificati all'esperimento, si son notati dal Gravagna fenomeni di cherato-irite sull'occhio non innestato; e un tal reperto appoggerebbe l'ipotesi d'una diffusione del processo sifilitico al di là del punto d'innesto, ma è troppo poca cosa in verità di fronte all'imponenza e alla persistenza delle vere e multiformi manifestazioni secondarie. Di più, ancora, nel caso nostro, quantunque non ci aiuti il sussidio della siero-reazione di Wassermann, che non si fece perchè s'attraversava in allora un periodo di dubbiezze e di contrasti sul valore diagnostico specifico di essa, abbiamo i reperti negativi delle indagini micro-batterioscopiche. E se non si vuol dare a queste risultanze un valore assoluto, riteniamo di poter esser autorizzati ad escludere l'infezione specifica anche per il fatto della quasi mancanza d'un vero e proprio periodo d'incubazione. È noto che, oltre ad un periodo d'incubazione primaria in rapporto alla prima manifestazione locale, che vien fissato in media a 3 o 4 settimane e che può negli esperimenti di trasmissione diretta per innesto cutaneo o intraoculare ridursi ad un *minimum* di 10-15 giorni, si ha un periodo detto di seconda incubazione, che rappresenta il tempo intercorrente tra la comparsa della manifestazione locale e l'esplosione dei sintomi secondari, la quale avviene d'ordinario dopo 10-12 settimane dall'infezione. Or bene, l'eruzione maculo-papulosa e le ulcerazioni nel cagnolino in esame e negli altri avvennero appena 3-4 giorni dopo essere stati attaccati alle mammelle della donna sifilitica. Dunque? Dunque tutto porta ad escludere la possibilità d'un'infezione, ossia d'una trasmissione di contagio. Tratterebbesi forse d'un'intossicazione specifica? Bisognerà eliminare, prima d'affermarlo, la possibilità d'un'intossicazione d'altra natura, sempre, s'intende, per via del latte; e le possibilità sono sopratutto due, una d'ordine generale e una d'ordine particolare. S'è visto che i cagnolini allattati da quella donna sono morti tutti per marasma dopo un periodo più o meno lungo, secondo la maggiore o minore resistenza di ciascuno: il latte di donna per sè, astrazion fatta dalla

possibile azione tossica specifica del caso nostro, è un alimento incongruo, esiziale per la nutrizione e lo sviluppo dei cagnolini? Data la composizione del latte di donna in rapporto a quello di cagna, e data altresì l'esperienza giornaliera di cagnolini che si attaccano impunemente anche a donne inferme di mastite, non esitiamo a rispondere negativamente. Ma la donna che allattò i cagnolini fece, durante la gravidanza, delle iniezioni iodo-mercuriali: queste, sopratutto per il iodo, che s'elimina col latte, potevano dar luogo ad un'intossicazione (la quale invero manifestasi con un quadro fenomenico molto simigliante a quello da noi osservato sui cagnolini) dopo parecchi mesi dalla gravidanza? Anche questa ipotesi non è ammissibile. D'altra parte, alcune osservazioni fatte dal Bertarelli e dal Gravagna sperimentando sui conigli, hanno per noi una grande importanza in rapporto alla soluzione del nostro quesito. Il Bertarelli ed il Gravagna han potuto notare che quasi tutte le coniglie inoculate, e rese gravide da conigli anch'essi sifilizzati, sonosi costantemente abortite e abortite di nati-morti, di cui qualcuno mostrava la pelle macerata in più parti; non solo, ma gli aborti si sono in alcune coniglie ripetuti anche per la seconda volta, mettendo fuori prodotti di concepimento immaturi o innanzi termine. Scrive il Gravagna: « Questa costanza d'espulsione di feti morti, a termine o innanzi termine, questa plurimortalità osservata in qualcuna delle coniglie sifilizzate potrebbe far pensare ad una diffusione generale dell'infezione, oppure a fatti d'intossicazione che hanno avuto punto di partenza dal focolaio d'innesto. Ma v'ha di più. Quasi tutti i conigli inoculati di materiale sifilomatoso, a lesione corneale manifesta, cominciavano a dimagrire, diminuivano di peso, perdevano la loro consueta vivacità, rifiutavano di nutrirsi come pel passato, e quasi tutti morivano in uno stato di vero marasma. I cani, il gatto, gli agnelli, dopo un po' di tempo dallo sviluppo delle lesioni corneali, andavano incontro ad un progressivo dimagramento, mostrando, specialmente gli agnelli, le ossa coperte dalla sola pelle. Questa sensibilissima modificazione dello stato generale riscontrata in tutti gli animali sottoposti all'esperimento parmi debba dipendere dall'intossicazione dell'organismo mercè prodotti velenosi elaborati dallo spirochete coltivatosi nei punti di innesto. Molto probabilmente tale intossicazione è stata causa dell'interruzione della gravidanza delle coniglie sifilizzate ». Associandoci ai criteri del Gravagna, dopo tutto quanto abbiamo precedentemente esposto, riteniamo poter concludere con un certo fondamento che il quadro fenomenico da noi osservato sui cagnolini, ossia le alterazioni mucose e cutanee, il marasma e la morte, sia da attribuire a tossiemia sifilitica.

FINE DEL VOL. XVI — *Sezione medica.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(44)